



**Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und
weiterer Organisationen***

Langfassung zur S3- Leitlinie

Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen

AWMF-Leitlinien Register Nummer: 060/003, Entwicklungsstufe: S3

Version: November 2013

***Fachgesellschaften:**

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) (federführend)

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopäd. Chirurgie (DGOOC)

Deutsche Gesellschaft für orthopädische Rheumatologie (DGORh)

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin (DGMM)

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

Deutsche ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR)

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)

Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)

Weitere:

Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew (DVMB)

Bundesverband selbständiger Physiotherapeuten (IFK)

Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)

Leitliniensekretariat:

Frau Dr. med. Uta Kiltz

Rheumazentrum Ruhrgebiet

Landgrafenstr. 15

44652 Herne

Tel.: 02325/592 131

Email: uta.kiltz@vincenzgruppe.de

Autoren:

U. Kiltz, J. Braun (federführend)

Vorsitzende der Arbeitsgruppen: W. Mau, M. Rudwaleit, J. Sieper, B. Swoboda.

Methodische Beratung: Frau Dr. Muche-Borowski, AWMF

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissenstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	7
<u>1 Einleitung / Vorbemerkung</u>	8
1.1 Definition	8
1.2 Epidemiologie	9
1.3 Krankheitsverlauf / Prognose	9
1.4 Begründung der Leitlinie	10
1.5 Ziel/Adressaten der Leitlinie	11
2 <u>Präambel</u>	12
3 <u>Klinische Symptomatik</u>	13
3.1. <u>Muskuloskeletales System</u>	13
3.1.1. Symptome	13
3.1.1.1. Chronischer Rückenschmerz	13
3.1.1.2. Beteiligung peripherer Gelenke	15
3.1.1.3. Enthesitis	15
3.1.1.4. Veränderung der Knochendichte	17
3.1.2. Untersuchung	18
3.1.2.1. <u>Körperliche Untersuchung</u>	18
3.1.2.1.1. Wirbelsäulenbeweglichkeit	19
3.1.2.1.2. Periphere Manifestation	20
3.1.2.2. <u>Assessment</u>	20
3.1.2.2.1. Bath Indizes	20
3.1.2.2.2. Weitere Patient-reported Outcomes	21
3.2. <u>Extraskeletale Manifestation</u>	22
3.1.1. Augenbeteiligung	24
3.1.2. Gastrointestinale Beteiligung	25
3.1.3. Beteiligung der Haut	26
3.1.4. Weitere betroffene Organsysteme	26
3.2. <u>Komorbidität und Mortalität</u>	26
3.2.1. Kardiovaskuläres Risiko	27
3.2.2. Müdigkeit	27
3.2.3. Mortalität	28

4.	Klassifikations- und Diagnosekriterien	29
4.1.	ASAS-(Assessment of SpondyloArthritis international Society) Klassifikationskriterien	29
4.2.	Modifizierte New-York-Kriterien	33
5.	<u>Erstdiagnose / Überweisungsstrategie</u>	34
5.1.	Rationale und Ziele für eine Frühdiagnostik	34
5.2.	Untersuchte Variablen	35
5.2.1.	<u>Klinische Variablen</u>	36
5.2.1.1.	Rückenschmerz, entzündlicher Rückenschmerz	36
5.2.1.2.	Ansprechen auf NSAR	39
5.2.1.3.	Extraspinale Manifestationen	39
5.2.1.4.	Manifestationsalter	39
5.2.2.	<u>Variablen Labor</u>	40
5.2.2.1.	HLA-B27	40
5.2.2.2.	CRP und BSG	41
5.2.3.	<u>Variablen der bildgebende Diagnostik</u>	41
5.2.4.	<u>Kombination von Variablen</u>	42
6.	<u>Diagnostik</u>	43
6.1.	<u>Bildgebung</u>	43
6.1.1.	<u>Konventionelle Röntgentechniken</u>	44
6.1.1.1.	Röntgenuntersuchung der Sakroiliakal-Gelenke	45
6.1.1.1.1.	Differenzialdiagnose der Sacroiliitis im Röntgenbild	46
6.1.1.2.	Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule	47
6.1.1.2.1.	Differentialdiagnose der Wirbelsäulenveränderung im Röntgenbild	48
6.1.1.3.	Morphometrische Erfassung von Wirbelkörperdeformitäten	49
6.1.2.	<u>MRT</u>	50
6.1.2.1.	MRT der Sakroiliakal-Gelenke	51
6.1.2.1.1.	Diagnostischer Nutzen MRT SI-Gelenke	53
6.1.2.1.2.	Indikation zur MRT der SI-Gelenke	53
6.1.2.1.3.	Differenzialdiagnose der Sacroiliitis	54
6.1.2.2.	MRT der Wirbelsäule	55
6.1.2.2.1.	Diagnostischer Nutzen der MRT der Wirbelsäule	57
6.1.2.2.2.	Indikation der MRT der Wirbelsäule	58
6.1.2.2.3.	Differenzialdiagnosen	59
6.1.3.	<u>Sonografie</u>	60
6.1.4.	<u>Szintigrafie</u>	61
6.1.5.	<u>Computertomografie</u>	62

6.2.	<u>Laborparameter</u>	63
6.2.1.	Entzündungsparameter	63
7.	<u>Krankheitsaktivität und Prognose der SpA</u>	64
7.1.	<u>Krankheitsaktivität</u>	65
7.1.1.	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)	65
7.1.2.	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)	66
7.2.	<u>Prognosefaktoren</u>	66
8.	<u>Therapien</u>	67
8.1.	<u>Therapieziele</u>	69
8.2.	<u>Therapiestrategie</u>	70
8.3.	<u>Therapie, nicht-pharmakologisch</u>	70
8.3.1.	Bewegungstherapie	71
8.3.1.1.	Bewegungstherapie im Trockenen	71
8.3.1.1.1.	Eigenübungsprogramm im Rahmen der häuslichen Bewegungstherapie verglichen mit keiner Therapie	71
8.3.1.1.2.	Einzeltherapie verglichen mit Gruppentherapie	72
8.3.1.2.	Bewegungstherapie im Wasser (Balneotherapie)	73
8.3.2.	Manuelle Therapie	74
8.3.3.	Hyperthermie/Kältetherapie	75
8.3.4.	Elektrotherapie	76
8.3.5.	Ergotherapie	76
8.4.	<u>Medikamentöse Therapie</u>	76
8.4.1.	Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)	76
8.4.2.	Tumornekrosefaktor-Blocker (TNF-Blocker)	81
8.4.2.1.	Wirksamkeit und Sicherheit	81
8.4.2.2.	Einleitung einer Therapie mit TNF-Blocker	86
8.4.2.3.	Einzelsubstanzen und Vergleich der TNF-Blocker untereinander	89
8.4.2.4.	Absetzen und Wirkverlust der TNF-Blocker	90
8.4.2.5.	Wechsel von einem TNF-Blocker zu einem anderen TNF-Blocker (Switching)	91
8.4.2.6.	Unerwünschte Wirkungen	92
8.4.3.	Andere Biologika als TNF-Blocker	93
8.4.4.	Basistherapie (Disease-modifying antirheumatic drug (DMARD))	93
8.4.5.	Andere medikamentöse Verfahren	96
8.5.	<u>Evaluation des Therapieerfolges medikamentöser Maßnahmen</u>	97
8.6.	<u>Invasive Therapie</u>	98
8.6.1.	Injektionen	98

8.6.2.	Totalendoprothese	99
8.6.3.	Wirbelsäulenoperationen	100
8.7.	<u>Rehabilitation</u>	102
9.	Internationale Klassifikation für Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF)	104
9.1.	ICF Core Set für AS	104
9.2.	Aktivität und Teilhabe	111
10.	Patienteninformation	112
10.1.	Strukturiertes Schulungsprogramm	112
10.2.	Gesundheitsfördernde Verhaltensweise	113
10.3.	Selbsthilfegruppe	114
	Evidenztabelle	115
	Referenzen	146

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

A Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Variablen der verschiedenen Modifikationen des entzündlichen Rückenschmerzes	14
Tabelle 2: Diagnostische Testeigenschaften der körperlichen Untersuchung	16
Tabelle 3: Prävalenz der extraartikulären Manifestationen	23
Tabelle 4: Vergleich der Sensitivität und Spezifität der einzelnen Klassifikationskriterien	29
Tabelle 5: Klassifikationskriterien für die ankylosierende Spondylitis (New York, 1984)	32
Tabelle 6: Parameter, die in der Frühdiagnostik hilfreich sind	36
Tabelle 7: Bildgebende Methoden mit Zielparameter	43
Tabelle 8: Scoring der SI-Gelenke, Graduierung nach den modifizierten New-York-Kriterien	44
Tabelle 9: Möglichkeiten der systematischen Erfassung von Therapiezielen	69
Tabelle 10 ASAS Empfehlungen zur Anwendung von TNF-Blocker bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis, update 2010	87
Tabelle 11: Häufigkeit der Funktionseinschränkungen anhand der ICF	106
Tabelle 12: Evidenztabelle für Fall-Kontroll-Studien, Studiencharakteristika	114
Tabelle 13: Evidenztabelle für Kohortenstudien, Studiencharakteristika	121
Tabelle 14: Evidenztabelle für kontrollierte Studien, Studiencharakteristika	133
Tabelle 15: Evidenztabelle für kontrollierte Studien mit TNF-Blockern, Studiencharakteristika	140
Tabelle 16: Evidenztabelle für Meta-Analysen und systematische Reviews, Studiencharakteristika	144

B Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlauf der axialen Spondyloarthritis	30
Abbildung 2: ASAS-Klassifikationskriterien für axiale SpA 2009	31
Abbildung 3: ASAS / EULAR Empfehlung für die Behandlung der ankylosierenden Spondylitis	68

Abkürzungsverzeichnis:

akute anteriore Uveitis (AAU); ankylosierende Spondylitis (AS); Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS); Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (ASDAS); Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG); Brustwirbelsäule (BWS); C-reaktives Protein (CRP); Colitis ulcerosa (CU); Computertomographie (CT); chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED); Disease-modifying antirheumatic drug (DMARD); Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew (DVMB); European League against Rheumatism (EULAR); European Spondylarthropathy Study Group (ESSG); Halswirbelsäule (HWS); Internationale Klassifikation für Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF); Konfidenzintervall (CI); Lendenwirbelsäule (LWS); Likelihood-Ratio (LR); Magnetresonanztomographie (MRT); mechanischer Rückenschmerz (MLBB); Methotrexat (MTX); Morbus Crohn (MC); minimum clinically important difference (MCID); nicht-röntgenologische axiale SpA (nr-axSpA); Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR); number needed to treat (NNT); odds Ratio (OR); Rheumatoide Arthritis (RA); Sakroiliakalgelenken (SI-Gelenke); short-tau inversion recovery (STIR); Spondyloarthritis (SpA); Totalendoprothese (TEP); Tuberkulose (TB); Tumor-Nekrose-Faktor (TNF); undifferenzierte SpA (uSpA).

1 Einleitung / Vorbemerkung

1.1 Definition

Spondyloarthritis (SpA) sind entzündlich rheumatische Erkrankungen, die durch Entzündungen im Bereich der Wirbelsäule gekennzeichnet sind, welche häufig zu Rückenschmerzen führen. Die gesamte Gruppe der SpA stellt sich heterogen dar mit einigen klinischen und genetischen Gemeinsamkeiten, aber auch mit Überlappungen und Übergängen in verwandte entzündlich rheumatische Erkrankungen. Die Beteiligung des Achsenskeletts und der Sehnenansätze (Enthesien) sowie die Assoziation mit dem MHC Klasse I Antigen HLA B27 ist charakteristisch für diese Erkrankungsentität [1].

Die Gesamtgruppe der SpA lässt sich auf Basis klinischer und z.T. radiologischer Befunde unterteilen in eine prädominant axiale SpA inklusive des Morbus Bechterew (M. Bechterew = ankylosierende Spondylitis (AS)) und eine prädominant periphere Form. Bei der Mehrzahl der Patienten überwiegt eine prädominant axiale Manifestation, d.h. bei den Patienten stehen Schmerzen und Bewegungseinschränkung des Achsenskeletts im Vordergrund. Daneben gibt es aber auch Patienten ohne axiale Symptomatik, die unter einer prädominant peripheren Manifestation wie einer Arthritis, Enthesitis und/oder Daktylitis leiden. Patienten mit einer SpA können zusätzlich unter einer Psoriasis vulgaris, einer anterioren Uveitis und/oder einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) leiden [2, 3].

Die Bezeichnung Morbus Bechterew ist gegenüber der internationalen Bezeichnung AS im deutschen Sprachraum gebräuchlicher. Beide Bezeichnungen werden in der Leitlinie parallel für diejenige Form der axialen SpA verwendet werden, bei der schon strukturelle Läsionen in den Sakroiliakgelenken (SI-Gelenke) vorhanden bzw. röntgenologisch sichtbar sind. Mit der Einführung der Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)-Klassifikationskriterien ist die axiale SpA in die nicht-röntgenologische axiale SpA (nr-axSpA) und die klassische AS unterteilt worden (siehe Kapitel 4.1.) [2]. Das ändert aber nichts daran, dass davon auszugehen ist, dass es sich um ein Krankheitsbild handelt, d.h. die Unterschiede zwischen der nr-axSpA und der AS bestehen nur hinsichtlich der Krankheitsdauer und hinsichtlich des Ausmaßes der zu

einem bestimmten Zeitpunkt vorhandenen strukturellen Veränderungen. Dementsprechend wird mit dem Terminus nr-axSpA diejenige Patientengruppe beschrieben, bei der (noch) keine eindeutigen strukturellen Läsionen in den SI-Gelenken im konventionellen Röntgenbild zu sehen sind. Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass die Gruppe nr-axSpA nicht mit der früher häufig so genannten Gruppe der undifferenzierten SpA (uSpA) identisch ist. In dieser Gruppe fanden sich neben Patienten, die heute als nr-axSpA klassifiziert werden, auch Patienten, die unter einer rein peripheren SpA leiden. Daher wird der Terminus uSpA heute nur noch für Patienten verwendet, die eine prädominant periphere SpA aber keine Psoriasis und keine chronisch entzündliche Darmerkrankung haben.

Aufgrund der Tatsache, dass die Erkrankung „nr-axSpA“ erst kurzzeitig eingeführt wurde, hat sich die systematische Literatursuche vor allem auf die Erkrankungsentität „AS“ bezogen.

1.2. Epidemiologie

Die Prävalenz der gesamten Gruppe der SpA wird mit Häufigkeiten zwischen 0,4 – 2% angenommen – belastbare Untersuchungen zur Prävalenz in verschiedenen SpA Gruppen außerhalb der AS existieren nicht [1, 4]. Die Unterschiede in der Häufigkeit sind regional bedingt und ergeben sich z.T. durch die unterschiedliche Häufigkeit des HLA B27 Gens in der Bevölkerung [1]. Für die AS wird eine Prävalenz weltweit zwischen 0,1 und 1,4% ermittelt, in Deutschland erscheint eine Prävalenz zwischen 0,3 – 0,5% wahrscheinlich [4].

Bei der SpA geht man heute von einem Geschlechterverhältnis Männer zu Frauen von zumindest 2:1 aus. Daten der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma Forschungszentrums (DRFZ) zeigen, dass ca 62% der Patienten mit M. Bechterew männlich gegenüber 37% weiblichen Patientinnen sind. Das Verhältnis beträgt jedoch 1:1 bei Patienten mit nr-axSpA.

1.3. Krankheitsverlauf/Prognose

Die ersten Symptome einer SpA treten im Durchschnitt im 2. bis 3. Lebensjahrzehnt auf [1]. In den ersten Jahren stehen Schmerzen an der Wirbelsäule und eine variable

extraskelatale Beteiligung im Vordergrund der Beschwerdesymptomatik. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung entstehen bei vielen aber nicht allen Patienten Verköcherungen am Achsenskelett, die in wenigen Fällen zu der charakteristischen Bambusstabwirbelsäule führen können. Bei diesen Patienten dominieren im weiteren Verlauf der Erkrankung zunehmend eine Einbuße der Funktionsfähigkeit, vornehmlich der Wirbelsäulenbeweglichkeit [5]. Die Einbuße der Funktionsfähigkeit ist nicht allein auf den körperlichen Bereich beschränkt, sondern es liegt auch eine Einschränkung der Lebensqualität, der Teilhabe und Partizipation am sozialen Leben vor [6, 7]. Durch den Erkrankungsbeginn in jungen Jahren können bei den Patienten erhebliche sozioökonomische Konsequenzen auftreten [8, 9].

Rückenschmerzen als erstes Frühsymptom der Erkrankung werden bei SpA Patienten häufig fehlgedeutet und es kommt zunächst weder zu einer klaren Diagnose noch zu einer effektiven Therapie [10]. Unter den rheumatischen Erkrankungen zeichnet sich die axiale SpA durch eine lange Zeitdauer (meist von mehreren Jahren) zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung aus. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass nicht ein einzelnes Symptom wegweisend für die Diagnose ist, sondern dass die ‚richtigen‘ Patienten aus der großen Gruppe der Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen möglichst optimal vorselektiert werden müssen. Während bei männlichen Patienten mit AS / M. Bechterew eine Diagnoseverzögerung von 5 bis 7 Jahren ermittelt wurde, müssen Frauen mit einer Verzögerung von bis zu 14 Jahren rechnen [11, 12]. Dies wird sich durch die neuen Kriterien möglicherweise in den nächsten Jahren verbessern.

Die Ausprägung der klinischen Symptomatik der SpA ist variabel und es kommen häufig fließende Übergänge zwischen den Subgruppen vor. Bei AS / M. Bechterew Patienten ist bekannt, dass ca. ein Drittel der Patienten einen schwerwiegenden Verlauf erleben wird [13]. Über den natürlichen Verlauf der Gesamtgruppe der axialen SpA ist nur wenig bekannt, die Mehrzahl der Studien konzentriert sich auf die AS.

1.4. Begründung der Leitlinie

Aufgrund des chronischen Verlaufes und der Manifestation der Erkrankung in jungen Lebensjahren hat die axiale SpA eine erhebliche Bedeutung für die Patienten und die Gesellschaft. Durch die oft lange Diagnoseverzögerung kann das Ziel, strukturelle

Läsionen am Achsenskelett zu verhindern, nicht erreicht werden. Zudem konnte in kontrollierten Studien gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit einem kurzen Krankheitsverlauf von der Therapie profitierten (siehe Kapitel 8). Um eine frühzeitige Therapie bei den Patienten einleiten zu können, ist eine richtige und zeitnahe Diagnosestellung für die Patienten von essentieller Bedeutung.

1.5. Ziel/Adressaten der Leitlinie:

Das Ziel der vorliegenden Leitlinie ist, die Diagnostik und Therapie der axialen SpA darzustellen und damit den betroffenen Patienten die Möglichkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung zu eröffnen und die Einleitung einer wissenschaftlich begründeten Therapie zu ermöglichen. Die Leitlinie soll damit helfen die medizinische Versorgung dieser Patientengruppe zu verbessern. Im Einzelnen sollen eine Reduktion der Zeit bis zur Diagnosestellung, eine rasche Einleitung effektiver Therapien, eine Verhinderung struktureller Läsionen, eine Optimierung der Versorgung, eine Verbesserung der Lebensqualität und die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit erzielt werden. Die vorliegende Leitlinie wird auf die axiale SpA inklusive AS / M. Bechterew eingehen. Soweit es die Verständlichkeit notwendig macht, werden Aspekte der peripheren SpA, die sich auf die Diagnostik und Therapie der axialen SpA beziehen, mit berücksichtigt.

Die Leitlinie richtet sich an Ärzte sowie Angehörige nichtärztlicher Berufsgruppen, die an der Versorgung der Patienten mit axialer SpA in allen Sektoren beteiligt sind (primäre, sekundäre und tertiäre Versorgungsebene, ambulant als auch stationär unter Berücksichtigung der Rehabilitation). Die Leitlinie bezieht sich somit sowohl auf die primärärztliche Versorgung als auch auf die fachärztliche Versorgung. In der Leitlinie wird der Begriff Rheumatologe sowohl für die Facharztgruppe der internistischen Rheumatologen als auch für die Facharztgruppe der orthopädischen Rheumatologen verwendet. Die inter- bzw. multidisziplinäre Strategie / Bewertung der Leitlinie wird ausdrücklich betont, dies ist ja Voraussetzung für eine S3-Leitlinie. Die Patientenzielgruppe umfasst alle erwachsenen Patienten mit einer axialen SpA. Die Leitlinie richtet sich darüber hinaus auch an Angehörigen von Patienten mit axialer SpA. Betroffene und deren Angehörige werden durch eine speziell für sie erstellte Patientenleitlinie angesprochen.

2. Präambel

Aufgrund der häufig anzutreffenden Unsicherheit, Erkrankungen aus dem Formenkreis der SpA korrekt zu diagnostizieren und eine adäquate Therapie einzuleiten, hat sich die Konsensusgruppe entschlossen, eine Präambel zu formulieren. Diese Statements überlappen sich zum Teil mit denjenigen Empfehlungen, die in der internationalen ASAS (Assessment of Spondyloarthritis international society) / EULAR (European League Against Rheumatism) Empfehlung zum Management der ankylosierenden Spondylitis getroffen wurden [14].

Nr.	Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
2-1	Unter einer axialen Spondyloarthritis (SpA) versteht man eine entzündliche Wirbelsäulenerkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis, die mit verschiedenen muskuloskeletalen und extraskeletalen Manifestationen vergesellschaftet sein kann.	Statement	
2-2	Die axiale Spondyloarthritis (SpA) ist eine potentiell schwerwiegende Erkrankung mit verschiedenen Manifestationen, welche ein koordiniertes multidisziplinäres Vorgehen unter der Koordinierung eines Rheumatologen erfordert. Unter einer ankylosierenden Spondylitis (AS = Morbus Bechterew) versteht man diejenige Form der axialen SpA, die bereits röntgenologisch fassbare knöcherne Veränderungen in den Sakroiliakal-Gelenken (SI-Gelenken) und/oder der Wirbelsäule hervorgerufen hat.	0	5*
2-3	Das primäre Ziel in der Behandlung von Patienten mit axialer Spondyloarthritis (SpA) ist die Maximierung der Lebensqualität durch Kontrolle von Symptomen und Entzündung, die Verhinderung von strukturellen Schäden und die Aufrechterhaltung bzw. (Normalisierung) von Funktion, Aktivität und sozialer Partizipation einschließlich der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit.	0	5*

2-4	Die Behandlung der Erkrankung sollte auf die beste Betreuung ausgerichtet sein und auf der Grundlage einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Patient und behandelndem Arzt erfolgen.	0	5*
-----	---	---	----

* Oxford Kriterien

3 Klinische Symptomatik

Schlüsselfrage: Welche muskuloskeletalen Symptome können bei Patienten mit SpA auftreten und wie sollte das Assessment aussehen (Häufigkeit und welche)?

3.1. Muskuloskeletales System

3.1.1. Symptome

3.1.1.1. Chronischer Rückenschmerz

Das führende Hauptsymptom bei Patienten mit einer axialen SpA sind chronische Rückenschmerzen, d.h. dass die Rückenschmerzen länger als 12 Wochen bestehen. Prinzipiell kann die gesamte Wirbelsäule schmerzhaft betroffen sein, vorzugsweise sind aber sakroiliakale vor lumbalen und untere thorakale vor zervikalen und oberen thorakalen Strukturen betroffen. Da ca. 75% der Patienten mit axialer SpA unter einem entzündlichen Rückenschmerz (ERS) leiden, kommt dieser Form des chronischen Rückenschmerzes eine besondere Bedeutung zu [1], [15].

Als spezifisches Zeichen einer SpA finden die Symptome des ERS zum ersten Mal 1977 Eingang in die von Calin entwickelten Screening-Kriterien für AS [16]. Die Beschreibungen der einzelnen Charakteristika des ERS sind im Folgenden modifiziert worden [17], [18]. Es gibt keine Einigung international unter den Experten, welche Modifikation zu bevorzugen ist. Der charakteristische ERS zeichnet sich darin aus, dass er bei jungen Patienten auftritt, die Schmerzphasen schleichend beginnen, die Schmerzen oft in der Nacht auftreten und dass die Schmerzen sich durch Bewegung, nicht aber durch Ruhe bessern lassen (siehe Tabelle 1). Keiner der Charakteristika des ERS eignet sich als einzelne Variable zur Differenzierung zwischen Patienten mit axialer SpA und nicht-spezifischem Rückenschmerz. Die Frage nach „Morgensteifigkeit“ und

nach dem „nächtlichen Aufwachen in der 2 Nachthälfte“ scheint am besten zur Differenzierung geeignet zu sein [17].

	Calin: Historische Definition [16]	Rudwaleit: Basierend auf Studiendaten [17]	Sieper: Basierend auf Expertenkonsensus [18]
Alter	< 40 Jahre	<45 Jahre	≤ 40 Jahre (Odds Ratio (OR): 9.9)
Dauer	≥ 3 Monate	≥ 3 Monate	
Beginn	Schleichender Beginn		Schleichender Beginn (OR: 12.7)
Klinik	Morgensteifigkeit	Morgensteifigkeit > 30 Minuten	
	Besserung durch Bewegung		Besserung durch Bewegung (OR: 23.1)
		Keine Verbesserung durch Ruhe	Keine Verbesserung durch Ruhe (OR 7.7)
		Alternierender Gesäßschmerz	
		Aufwachen in der 2. Nachthälfte	Nächtliche Schmerzen (OR: 20.4)
Sensitivität#	Bei 4 von 5 Kriterien: 90%	Bei 2 von 4 Kriterien: 70%	Bei 4 von 5 Kriterien: 80%
Spezifität#	Bei 4 von 5 Kriterien: 52%	Bei 2 von 4 Kriterien: 81%	Bei 4 von 5 Kriterien: 72%

+ Expertenmeinung während des Treffens der Experten

Daten der Validierungskohorte (n=648)

Tabelle 1: Variablen der verschiedenen Definitionen des entzündlichen Rückenschmerzes

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
3-1	Bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (≥ 12 Wochen) sollten die Charakteristika des entzündlichen Rückenschmerzes erfragt werden (Morgensteifigkeit > 30 Minuten, Aufwachen in der 2. Nachthälfte, Besserung durch Bewegung, keine Verbesserung durch Ruhe, schleichender Beginn, Alter bei Beginn ≤ 45 Jahre). Hierbei ist zu beachten, dass nur zirka 75% der Patienten mit SpA diese typischen Charakteristika aufweisen.	B	3b

Neben dem Rückenschmerz ist die zunehmende Steifheit der Wirbelsäule für die Patienten mit axialer SpA von zentraler Bedeutung. Der untersuchende Arzt/Ärztin sollte versuchen zu differenzieren, ob die Einschränkung der Wirbelsäulenbeweglichkeit auf strukturelle Schäden oder auf eine entzündliche Komponente zurückzuführen ist [5], [19], denn dies hat mögliche Auswirkungen auf die Therapieentscheidung, da bei eingeschränkter Wirbelsäulenbeweglichkeit aufgrund von Entzündung eine anti-inflammatorische Therapie zu einer Verbesserung der Wirbelsäulenbeweglichkeit führen kann - im Gegensatz dazu ist dieses bei einer eingeschränkten Wirbelsäulenbeweglichkeit durch strukturelle Schäden nicht zu erwarten. Mit zunehmenden strukturellen Schäden im Bereich der Wirbelsäule kann es zu einer veränderten Körperhaltung und Statik kommen: Vertikalstellung des Beckens, Ausgleich der Lendenlordose, Verstärkung der Brustkyphose und der Halswirbelsäulen (HWS)-Lordose, Tendenz der Beugstellung der Hüft- und Kniegelenke, Lateraldrehen der Schulterblätter, Überdehnung der Bauchmuskulatur mit dominierender Bauchatmung, Atrophie und Überdehnung der Lumbalmuskulatur, Hypotonie der Gesäß- und Nackenmuskulatur und Mangel an Mitbewegungen der Wirbelsäule beim Gehen.

3.1.1.2. Beteiligung peripherer Gelenke

Patienten mit axialer SpA können zusätzlich zu der axialen Beteiligung an einer peripheren Arthritis leiden, die sich häufig als asymmetrische Oligoarthritis (*M14.8) bevorzugt der unteren Extremität meist unter Aussparung kleinerer Gelenke darstellt [1]. Circa 30% der Patienten leiden an einer Arthritis oder Enthesitis (Sehnenansatzentzündung) (siehe 3.1.1.3.). Eine Daktylitis tritt seltener auf. Mit Daktylitis wird die Entzündung eines ganzen Fingers oder Zeh beschrieben, d.h. es sind alle Gelenke mit umgebender Beteiligung der Weichteile im Strahl entzündet und nicht nur einzelne Gelenke. Die periphere Arthritis zeigt im Vergleich zur rheumatoiden Arthritis (RA) weniger häufig einen destruierenden Verlauf [1]. Der Befall der Hüftgelenke ist prognostisch ungünstig (siehe Kapitel 7.2).

3.1.1.3. Enthesitis

Die Entzündung an Sehnenansätzen ist pathognomonisch für die Patienten mit axialer SpA, wobei auch wieder die untere Extremität am häufigsten betroffen ist. In einer

kontrollierten Studien zeigte sich in der klinischen Untersuchung bei 9.3% der Patienten eine Enthesiopathie, wohingegen sich bei 60% der klinisch unauffälligen Entesen sonografisch mindestens ein Ultraschallzeichen positiv darstellte [20]. In der Regel wird die Enthesitis klinisch diagnostiziert, indem die Druckschmerzhaftigkeit eines anatomischen Areals überprüft wird, das häufig von einer Enthesitis betroffen ist. Die in klinischen Studien am häufigsten verwendeten Instrumente überprüfen den Druckschmerz in folgenden Bereichen: costochondral, Spina iliaca anterior superior, Processus spinosus, Achillessehne [21], [22]. Patienten mit Enthesitis haben allgemein eine höhere Krankheitsaktivität (gemessen mit dem BASDAI) und eine stärkere Einschränkung der Funktionsfähigkeit (gemessen mit dem BASFI) [21].

Parameter	Sensitivität (%)	Spezifität (%) (AS* vs MLBB* Kontrollen)	Likelihood ratio (LR)#	Spezifität (AS vs alle Kontrollen)	Likelihood ratio (LR)#
Entzündlicher Rückenschmerz	77.3	81.6	4.5	89.7	7.5
Alternierender Gesäßschmerz	39.7	85.8	2.8	96.3	10.9
Beginn vor dem 45. Lebensjahr	93.7	14.0	1.1	14	1.1
Periphere Arthritis	45.5	96.1	11.7	72.8	1.7
Daktylitis	3.5	x	x	96.8	1.1
Uveitis	24.7	100	∞	99	24.6
Enthesitis	31.8	92.2	4.1	92.5	4.2
Positive Familienanamnese	22.3	100	∞	96.4	6.2
Gutes Ansprechen auf NSAR*	57.9	86	4.1	76.3	2.4
HLA-B27 positiv	88.0	92.6	11.9	93.2	12.6

adaptiert nach [23]

*AS=ankylosierende Spondylitis; MLBB=mechanischer Rückenschmerz, NSAR=Nicht-steroidale Antirheumatika

LR= Sensitivität / (Spezifität –1)

x=keine Daten vorhanden

Tabelle 2: Diagnostische Testeigenschaften von Anamnese, körperlicher Untersuchung, Labor und Medikation

3.1.1.4. Veränderung der Knochendichte

Neben diesen primär entzündlichen muskuloskeletalen Manifestationen findet sich bei SpA Patienten häufig eine verminderte Knochendichte. Die Mehrzahl der Patienten mit AS zeigt eine Beeinträchtigung der Knochendichte (Osteopenie 59%, Osteoporose 18%) [24]. Eine erniedrigte Knochenmineraldichte im Bereich des Femurs korreliert mit dem Risiko, eine vertebrale Fraktur zu erleiden [25]. Patienten mit einer aktiven AS Erkrankung haben im Vergleich zu Patienten mit einer inaktiven Erkrankung einen höheren Knochendichteverlust [26]. Bei Patienten unter anti-TNF-Therapie mit Infliximab wurde ein signifikanter Anstieg der Knochendichte gemessen, welche in der Placebo-Gruppe nicht vorlag ($p < 0.001$) [27] (siehe Kapitel 8.4.2.1.). Dies legt nahe, dass die erniedrigte Knochendichte zumindest teilweise entzündlich bedingt ist.

AS Patienten haben, verglichen mit Kontrollpatienten, ein höheres Risiko spontan (d.h. ohne erinnerliches Trauma) oder bei minimalem Trauma eine Wirbelfraktur zu erleiden (Odds Ratio (OR) 3.26, 95% Konfidenzintervall (CI) 1.51 – 7.02) [27]. Gemäß einer Registerstudie sind diese Frakturen zu 82% in der Brustwirbelsäule lokalisiert [28]. Nach adäquatem Trauma (z.B. Sturz, Verkehrsunfall) sind bei AS Patienten in erster Linie die untere HWS, gefolgt von der unteren Brustwirbelsäule frakturiert (siehe Kapitel 8.6.3.) [29]. Ursache für diese große Diskrepanz sind die sehr unterschiedlichen Erfassungsmethoden und Verletzungsgrade in der zu bewertenden Literatur. Osteoporosebedingte spontane Keilwirbelbildungen durch Impressionen der Deckplatte bei intakt gebliebener dorsaler Säule können nicht gleichgestellt werden mit der hochgradigen Instabilität einer durch adäquates Trauma hervorgerufenen Fraktur aller knöchernen Anteile der Wirbelsäule. Bei einem AS Patienten frakturieren diese wie ein langer Röhrenknochen, meist in Form einer distrahierenden Verletzung. Daher sind letztere hoch instabil und mit einem hohen initialen und Spät-Lähmungsrisiko verbunden (persönliche Kommunikation der beteiligten Wirbelsäulenchirurgen). AS Patienten mit einer akuten Wirbelfraktur sollten in einem spezialisierten operativen Wirbelsäulenzentrum vorgestellt werden (siehe Kapitel 8.6.3.).

Das Risiko einer peripheren Fraktur wie Radiusfraktur oder einer Oberschenkelhalsfraktur war bei AS Patienten gemäß einer umfangreichen Fall-Kontroll-

Studie nicht erhöht (OR 1.21, 95%CI 0.87 – 1.69, bzw. OR 0.77, 95%CI 0.43 – 1.37) [27]. Das Risiko einer Fraktur war bei Patienten, die mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) therapiert wurden niedriger (OR 0.65, 95%CI 0.50 – 0.84) [27]. Alter, hoher BASFI und BASRI (Ausmaß struktureller Läsionen in der Wirbelsäule) sind häufiger mit Frakturen assoziiert [28].

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
3-2	Bei Patienten mit einer Verschlimmerung der Schmerzen in der Wirbelsäule und einer deutlichen Veränderung im Krankheitsverlauf sollte neben einer Entzündung auch an eine Fraktur (auch nach geringfügigem Trauma) gedacht werden. Eine entsprechende Diagnostik inklusive Bildgebung (Rö / CT / MRT) sollte zeitnah veranlasst werden. Bei Wirbelsäulenverletzungen durch ein adäquates Trauma sollte aufgrund des höheren Instabilitätspotenzials nur in Ausnahmefällen eine konservative der operativen Therapie vorgezogen werden.	B	4*

* Oxford Kriterien

Kommentar: Die Empfehlung wurde von einer „0“ auf eine „B“ Empfehlung hochgestuft, weil es aufgrund ethischer Verpflichtung keine prospektiven Daten geben kann und gleichzeitig Patienten mit einer Wirbelfraktur ein schlechtes Outcome haben.

3.1.2. Untersuchung

3.1.2.1. Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung eines Patienten mit SpA sollte das Augenmerk des Untersuchers besonders auf der Erfassung der Wirbelsäulenbeweglichkeit, von Haltungsveränderungen, der Beteiligung peripherer Strukturen und extraskelletaler Manifestationen (Kapitel 3.2.) liegen. Zu beachten ist, dass alle unten angegebenen Maße altersabhängige Normwerte haben und dass alle unten angegebenen Indizes lediglich bei Patienten mit AS untersucht wurden.

3.1.2.1.1. Wirbelsäulenbeweglichkeit

Die Überprüfung der Wirbelsäulenbeweglichkeit soll alle Wirbelsäulenabschnitte und alle Bewegungsrichtungen der Wirbelsäule einbeziehen. Wie oben bereits erwähnt, kann die Einschränkung der Wirbelsäulenbeweglichkeit sowohl durch entzündliche Prozesse als auch durch strukturelle Veränderungen verursacht werden. Es gibt eine Vielzahl von Untersuchungstechniken zur Erfassung der Wirbelsäulenbeweglichkeit. In einem Review sind die verschiedenen Untersuchungstechniken hinsichtlich ihrer Validität zusammengefasst worden [30].

Bei der Lendenwirbelsäule sollen die Anteflexion und die Lateralflexion untersucht werden. Dies erfolgt mittels modifizierter Untersuchung nach Schober. Dabei wird ein definierter Abschnitt der unteren LWS (Dornfortsatz 5.Lendenwirbel und 10 cm nach kranial) in Normalhaltung und nach Anteflexion vermessen (Norm > 4 cm). Das Schober-Maß ist für kurzfristige Verlaufsuntersuchungen weniger sensitiv als die Messung der Lateralbeweglichkeit der Wirbelsäule (Norm > 10 cm), die Zuverlässigkeit (Reliabilität) ist jedoch gut (Intraclass Korrelation >0.9) [30], [31]. Die zervikale Rotation wird am sitzenden Patienten gemessen (Norm > 70°). Zur Beurteilung der Kyphosierung kann die Messung des Tragus-Wand-Abstandes als auch die Messung des Hinterhaupt-Wand-Abstand (HWA) durchgeführt werden [32]. Die Messung des HWA ist als zuverlässige Methode in einer longitudinalen Studie über 2 Jahre validiert worden (Intraclass Korrelation >0.9) [33]. Die Messung der Thoraxexkursion erfolgt vor und nach maximaler In- bzw. Expiration im 4. ICR mit Hilfe eines flexiblen Maßbandes (Norm > 5 cm). Die Untersuchung der Thoraxexkursion gibt Rückschlüsse auf den Befall bzw. die noch vorhandene Beweglichkeit der kostosternalen und kostovertebralen Gelenke, die Zuverlässigkeit (Reliabilität) ist jedoch schlecht [34], [35]. Querschnittsstudien haben eine gute Korrelation zwischen Messungen der Wirbelsäulenbeweglichkeit und radiologischen Veränderungen bei Patienten mit AS gezeigt [31], [36]- [37]. Die Auswirkungen einer eingeschränkten körperlichen Funktionsfähigkeit können durch den Fragebogen BASFI erfasst werden (siehe Kapitel 3.1.2.2.). Die diagnostischen Testeigenschaften der körperlichen Untersuchung weisen eine breite Spannweite auf [23]. Das Summenmaß für die Beweglichkeitseinschränkung der Wirbelsäule kann mit Hilfe des BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) erfasst werden [38]. In

diesem Score sind die Beurteilung der lumbalen Flexion, der lateralen lumbalen Flexion, des Tragus-Wand-Abstands, des maximalen Intermalleolarabstandes (indirekte Messung der Hüftgelenksbeweglichkeit (siehe Kapitel 3.1.2.1.2.) und des HWS-Rotationswinkels enthalten.

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
3-3	Bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis soll das Ausmaß der Wirbelsäulenbeweglichkeit regelmäßig in Abhängigkeit von Krankheitsverlauf (z.B. jährlich) dokumentiert werden. Neben der Erfassung der anterioren und lateralen lumbalen Wirbelsäulenbeweglichkeit sollte die zervikale Rotation, die Thoraxexkursion, der Tragus-Wand-Abstand / Okziput-Wand-Abstand und die Hüftgelenksbeweglichkeit erfasst werden.	KKP*	

* KKP=Klinischer Konsenspunkt (siehe Leitlinien-Report)

3.1.2.1.2. Periphere Manifestation

Im Fokus der Untersuchung sollte die untere Extremität stehen und es sollte die Anzahl der druckschmerzhaften und die Anzahl der geschwollenen Gelenke dokumentiert werden. Im Vergleich zur RA und zum DAS-28 gibt es für die axiale SpA kein validiertes Instrument zur Erfassung der peripheren Gelenkmanifestation. Zur Erfassung des Bewegungsausmaßes wird im klinischen Alltag die Neutral-Null-Methode verwendet. Zur Dokumentation der Hüftgelenksbeweglichkeit eignet sich die Messung des maximalen Intermalleolarabstandes am stehenden oder liegenden Patienten (Norm > 100 cm). Neben der peripheren Arthritis sollte die Aufmerksamkeit des Untersuchers auch auf die Erfassung von möglichen Enthesitiden gerichtet sein.

3.1.2.2. Assessment

3.1.2.2.1. Bath Indizes

Die Bath Indizes sind Kompositionsmessinstrumente, die für Patienten mit AS entwickelt worden sind, um die Krankheitsaktivität (BASDAI) (siehe Kapitel 7.1.) und die körperliche Funktionsfähigkeit (BASFI) zu erfassen [39], [40]. Der BASMI fasst die

Ergebnisse der körperlichen Untersuchung zusammen, wird aber überwiegend nur in Studien erhoben [38].

Die Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit kann mit der in Deutschland validierten Version des BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functioning Index) erhoben werden [39], [41]. In diesem Fragebogen werden zehn Alltagsverrichtungen aufgeführt, die anhand einer numerischen Rating Skala von 0-10 eingeschätzt werden müssen. Die Summe des BASFI liegt zwischen 0 (keine Einschränkung) und 10 (sehr starke Einschränkung). Die mit dem BASFI dokumentierte Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit ist Folge einer erhöhten Entzündungsaktivität, bereits bestehender röntgenologischer Veränderungen und/oder einer Hüftgelenksbeteiligung [42]. Zusätzlich zu den strukturellen Veränderungen sind eine längere Krankheitsdauer, eine größere Anzahl an Komorbiditäten und eine körperlich anstrengende Berufstätigkeit mit einem höheren BASFI Wert assoziiert [43]. Neben dem BASFI kann die Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit auch mit dem Health Assessment Questionnaire (HAQ) in der Modifikation für Spondyloarthritis (HAQ-S) beurteilt werden [44]. Der BASFI hat sich aufgrund der einfacheren Berechnung in der klinischen Anwendung durchgesetzt.

3.1.2.2.2. Weitere Patient-reported Outcomes

Schmerz: Für die Erfassung von Schmerz wird eine visuelle Analogskala (VAS 0 – 10 oder 0 – 100) oder eine numerische Ratingskala (NRS 0-10) verwendet. Hierbei kann nach Schmerzen im Allgemeinen als auch nach nächtlichen Wirbelsäulenschmerzen getrennt untersucht werden.

Steifheit: Patienten mit axialer SpA berichten sehr häufig über eine Steifheit der Wirbelsäule. Es existiert kein validiertes Messinstrument. Alternativ können die Fragen 5 und 6 des BASDAI herangezogen werden, die sich auf Ausprägung und Länge der Steifheit bezieht.

Lebensqualität: Zur Messung der Lebensqualität existiert ein validiertes Instrument (ASQoL, AS Quality of Life) [45]. Dieser Fragebogen ist aber kostenpflichtig und wird lediglich in Studien verwendet.

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
3-4	In der Langzeitbetreuung von Patienten mit axialer Spondyloarthritis sollten neben der Anamnese klinische Parameter auch unter Zuhilfenahme von Fragebögen zur Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit (BASFI) und der Krankheitsaktivität (BASDAI) erfasst werden.	KKP	

3.2. Extraskeletale Manifestation

Schlüsselfragen 6 und 18:

- Welche extraskeletalen Manifestationen können bei Patienten mit SpA auftreten und wie sollte das Assessment aussehen (Häufigkeit und welche)?
- Wann sollte eine Mitbehandlung durch den Spezialisten erfolgen?

Extraskeletale Manifestationen an den Augen, der Haut und am Darm liegen bei bis zu 40% der Patienten vor (Tabelle 3) [46], [47]. Die meisten Studien liegen zu Patienten mit AS vor. Einige Kohortenstudien berichten jedoch auch von Häufigkeiten der extraskeletalen Manifestationen bei Patienten mit nr-axSpA [48], [49]. Eine epidemiologische Studie aus Belgien mit 847 AS-Patienten zeigte, dass 27% der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung oder früher eine anteriore Uveitis hatten, dass bei 11% eine Psoriasis vulgaris vorlag und bei 10% der Patienten in der Vergangenheit eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) diagnostiziert wurde [46]. Registerdaten aus Spanien haben ähnlich hohe Prävalenzen bei Patienten mit SpA gezeigt [50]. Schwedische Registerdaten zeigen eine erhöhte standardisierte Mortalitätsrate (SMR) bei AS-Patienten mit Uveitis (SMR 34,35 (95%CI 28.55-40.98) und CED (SMR 9.28, 95%CI 7.07-11.97) (Tabelle 3)[51]. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und Osteoporose weisen eine geringere Erhöhung der SMR auf (Tabelle 3).

Extraartikuläre Manifestation	Prävalenz bei AS Patienten, %[46]	Standardisierte Mortalitätsrate, SMR (95%CI) [51]
Uveitis	30 – 50	34,35 (28.55 – 40.98)
CED	4-10	9.28 (7.07 – 11.97)
Psoriasis	10-25	2.94 (2.06–4.08)
Aorteninsuffizienz	1 – 10	
Reizleitungsstörung des Herzens	1 – 33	3.97 (1.90–7.30)
Koronare Herzerkrankung		2.20 (1.77 – 2.7)
Arterielle Hypertonie		1.98 (1.72 – 2.28)
Diabetes mellitus		1.41 (1.10 – 1.78)
Lungenbeteiligung	9 – 88	
Osteopenie	35 – 59	
Osteoporose	11 – 18	4.33 (2.96–6.11)

Tabelle 3: Prävalenz der extraartikulären Manifestationen und Komorbiditäten

Das zugrunde liegende pathophysiologische Konzept der extraskelettalen Manifestationen ist nicht vollständig geklärt. Bei der anterioren Uveitis liegt eine Assoziation mit dem HLA-B27 Gen vor, dies ist bei Patienten mit extraskelettalen Manifestationen an Haut oder Darm nicht der Fall.

Die Beteiligung des Knochens mit einer verminderten Knochendichte nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als hier mehrere Faktoren für die Ausbildung und Ausprägung der Osteoporose verantwortlich zu sein scheinen, unter anderem chronische Entzündung und relative Immobilität.

Das Vorhandensein von extraskelettalen Manifestationen hat einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. So konnte z.B. gezeigt werden, dass insbesondere die psychische Gesundheit der Patienten beeinträchtigt ist [52]. Klinische Symptome wie Diarrhoe, Haut- und Nagelprobleme, Augenschmerzen- und/oder –

rötungen sowie unerklärter Gewichtsverlust sollten Anlass zu weiteren in der Regel fachspezifischen Untersuchungen geben.

3.1.1. Augenbeteiligung:

Bei Patienten mit SpA manifestiert sich die Augenbeteiligung in der Regel als akute anteriore Uveitis (AAU) (H22.1) und kommt bei 30 – 40% der AS Patienten vor [47]. In einer Meta-Analyse mit 29.877 Patienten wurde die Prävalenz mit 32.7% angegeben, bei AS-Patienten ist sie am höchsten (33.2%) [53]. Die Prävalenz steigt mit der Krankheitsdauer an und ist bei HLA-B27 positiven Patienten am höchsten (OR 4.2). Umgekehrt haben Patienten mit einer HLA-B27-assoziierten Uveitis ohne (bisher) bekannte SpA eine hohe Wahrscheinlichkeit eine Sakroiliitis oder periphere Arthritis zu entwickeln [54]. Die AAU ist durch ein schmerzhaftes rotes Auge charakterisiert und tritt meistens akut und unilateral auf [55]. Betroffene Patienten berichten von einer Photophobie, verschwommenem Sehen und einer überschießenden Tränenproduktion. Die AAU bildet sich in der Regel nach 1 - 3 Monaten zurück – mit einer deutlichen Tendenz zum Rezidiv in den nächsten Monaten. Patienten mit einer Augenbeteiligung sollten ophthalmologisch mitbetreut werden. Durch eine effektive anti-inflammatorische Therapie und „Ruhigstellung“ der Pupille durch Mydriatika soll vermieden werden, dass sich ein Hypopyon, Synechien, Katarakt, Glaukom und eine dauerhafte Seheinschränkung ausbilden.

Die ophthalmologische Therapie besteht aus der Gabe von topischen Steroiden und Mydriatika (Scopolamin). Peri- und intraokuläre Kortikosteroide und meist hoch dosierte orale Kortikosteroide sind ebenfalls effektiv. NSAR und Methotrexat (MTX) haben nur einen begrenzten Stellenwert. Für das Medikament Sulfasalazin (Disease-modifying antirheumatic drug (DMARD)) gibt es einige Studien, die eine vorbeugende Wirksamkeit belegen [56], [57]. Die Datenlage ist hierzu aber begrenzt. Bei Patienten, die nicht auf die Standardtherapie der AAU ansprechen, kann eine Therapie mit TNF-Blockern in Erwägung gezogen werden. Kontrollierte Studien liegen zu dieser Indikation aber nicht vor. Eine Meta-Analyse zu den TNF-Blockern Infliximab und Etanercept legt nahe, dass sich die Inzidenz von Uveitisschüben unter Therapie mit TNF-Blockern verglichen mit Plazebo verringert (Plazebo 15.6/100 Patientenjahre; Infliximab 3.4/100 Patientenjahre; Etanercept 7.9/100 Patientenjahre; $p=0.05$) [58]. In dieser Meta-Analyse gab es einen

Trend, dass Infliximab hinsichtlich der Reduktion von Uveitisschüben effektiver ist als Etanercept, dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant ($p=0.08$). In einer anderen Meta-Analyse zeigte sich, dass unter Therapie mit Etanercept die Uveitis-Rate bezogen auf 100 Patientenjahre (8.6 (95%CI 4.5 – 14.2)) niedriger war als für Plazebo [59]. Bei retrospektiven Studien mit Sulfasalazin als aktivem Vergleichspräparat unterschied sich die Uveitis-Rate im Vergleich zu Etanercept nicht: (Etanercept 10.7 (95%CI 5.5 – 17.6), Sulfasalazin 14.7 (95%CI 6.4 – 26.5) [59]. Eine offene Studie mit Adalimumab zeigte, dass sich die Schubhäufigkeit einer AAU unter Therapie mit Adalimumab verglichen mit Plazebo um ca. 50% senken ließ [60] Daten zu Certolizumab und Golimumab in Bezug auf AAU liegen nicht vor.

3.1.2. Gastrointestinale Beteiligung

Bis zu 60% der Patienten mit AS zeigen histologische Zeichen einer Darmentzündung [61]– zumeist ohne klinische Symptome. Ein kleiner Teil dieser Patienten entwickelt mit der Zeit das Vollbild einer CED (entweder einen Morbus Crohn (MC) (M50) oder eine Colitis ulcerosa (CU)) (K51) [62]. Insgesamt leiden etwa 10% der Patienten mit AS gleichzeitig an einer CED [47]. Andererseits gaben 40% der Patienten in einer CED-Ambulanz muskuloskeletale Beschwerden an [63]. In einer belgischen CED-Kohorte, in der alle 251 Patienten eine Röntgenuntersuchung der SI-Gelenke unabhängig von Rückenschmerzen erhielten, wurde bei 27% eine radiologische Sakroiliitis gefunden[64]. In einer Schweizer CED-Kohorte mit 950 Patienten betrug die Prävalenz der AS nur 2% bei UC bzw. 6% bei MC, aber die der peripheren Arthritis 21% bei UC und 33% bei MC [65]. Die effektive Behandlung der muskuloskeletalen Manifestationen führte bei AS-Patienten auch zu einer Besserung der Darmsymptome [61]. Die Behandlung mit einem Coxib führte bei Patienten mit CED zu keiner Verschlechterung der Darmsymptome [66]. Die Standardtherapie der CED besteht aus der Gabe anti-inflammatorischer Substanzen wie 5-Aminosalizylsäure oder Kortikosteroiden und Immunsuppressiva wie Azathioprin und TNF-Blocker [67]. Etanercept ist bei Patienten mit CED unwirksam [68]. Bei Patienten mit AS und gleichzeitig bestehender CED bestätigte eine Meta-Analyse die Unterschiede zwischen monoklonalen Antikörpern und Etanercept (einem Fusionsprotein). Diese Patienten hatten häufiger einen Schub der CED unter einer Therapie mit Etanercept, OR 18.0 (95%CI 2-154) im Vergleich mit Infliximab [68]. Die

Rate an CED-Schüben scheint unter Therapie mit Etanercept in der Tat erhöht zu sein, aber CED-Schübe wurden auch unter den anderen TNF-Blockern beschrieben [69]. Selten kann eine CED als paradoxe Reaktion auch unter einer TNF-Blocker-Therapie neu auftreten [70]. Die Behandlung der CED liegt in der Hand des Gastroenterologen und sollte darüber hinaus ggf. in Kooperation mit dem Rheumatologen erfolgen.

3.1.3. Beteiligung der Haut

Patienten mit SpA haben nicht selten psoriasiforme Hautläsionen. Bis zu 20% der Patienten mit AS leiden zusätzlich an einer Psoriasis vulgaris [47]. In der deutschen Inzptionskohorte GESPIC hatten 10-15 % der Patienten mit AS zusätzlich eine Psoriasis vulgaris [48]. Patienten mit Nagelbeteiligung bei Psoriasis haben tendenziell häufiger eine Gelenkentzündung [48].

3.1.4. Weitere betroffene Organsysteme

Herz: Patienten mit AS können als kardiale Manifestationen Reizleitungsstörungen, eine Aortitis und/oder eine Aorteninsuffizienz entwickeln [71], [72]. Die Prävalenz für Reizleitungsstörungen schwankt zwischen 1 - 33% und für die Aorteninsuffizienz zwischen 1 - 10%.

Lunge: Restriktive Ventilationsstörungen liegen vornehmlich bei Patienten mit fortgeschrittener AS als Resultat der reduzierten Thoraxbeweglichkeit vor. Zum Teil liegen dabei auch parenchymatöse Veränderungen vor [73], [74], [75].

Niere: Daten zur Beteiligung der Niere stützen sich überwiegend auf Fallberichte und -serien. Es wird überwiegend über Amyloidose berichtet, wobei die Häufigkeit in einer kleinen Fallserien mit 7% angegeben wird [76] Die Inzidenz von renalen Auffälligkeiten schwankt zwischen 10 - 35% [76].

3.2. Komorbidität und Mortalität

Die zwei wichtigsten Komorbiditäten bei Patienten mit SpA sind die kardiovaskulären Erkrankungen und die Veränderung der Knochendichte im Sinne von Osteoporose und Osteopenie. Da es sich bei der Beteiligung der Knochen um eine Folgeerkrankung mit muskuloskeletaler Symptomatik handelt, wird letztere Problematik im Kapitel 3.1.1.4. besprochen.

3.2.1. Kardiovaskuläres Risiko

Als wesentlicher Faktor für akzelerierte Arteriosklerose ist die unbehandelte systemische Entzündung, wie sie auch bei Patienten mit AS vorliegen kann, identifiziert worden. Bei AS Patienten liegt eine um 20-40% erhöhte kardiovaskuläre Mortalität vor [77]. AS Patienten haben verglichen zu Kontrollen eine höhere Arteriosklerose-Prävalenz [78]. Die Studien hinsichtlich der Intima-Media Dicke der Arteria carotis bei Patienten mit AS zeigen ein eher widersprüchliches Bild [79], [80], [81]. Die Studien sind zwar kontrolliert, die Patientenpopulationen sind aber eher klein (59 bis 138 Patienten). Die Herzinfarkt-Prävalenz von Patienten mit AS war bei einer niederländischen Patientenbefragung mit 4.4% im Vergleich zu 1.2% in der niederländischen Bevölkerung erhöht [82]. Die Alters- und Geschlechts-adjustierte OR als AS Patient einen Herzinfarkt zu erleiden lag bei 3.1 (95%CI 1.9 – 5.1). Eine Meta-Analyse zeigte dagegen keine Erhöhung der Herzinfarktinzidenz (risk ratio 1.88, 95%CI 0.83 – 4.28). Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, war in dieser Analyse ebenfalls nicht erhöht [83]. Eine hohe Krankheitsaktivität war bei AS-Patienten mit einer Verschlechterung des Lipidprofils assoziiert [84].

Die anti-entzündliche Wirkung einer Therapie mit TNF-Blockern hat möglicherweise auch Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko. Zwei unkontrollierte Studien zeigen unter einer anti-TNF-Therapie ein verbessertes Lipidprofil [85], [86]. Unter Etanercept wurde bei Patienten mit AS eine verbesserte mikrovaskuläre Funktion festgestellt [87]. Die EULAR (European League against Rheumatism) hat für Patienten mit Arthritis Evidenzbasierte Empfehlungen zum Management des kardiovaskulären Risikos herausgegeben [88].

3.2.2. Müdigkeit

Ein wesentlicher Faktor der Morbidität bei Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen ist die oft als belastend empfundene Müdigkeit. In einer niederländischen Studie berichteten 53% der AS-Patienten über Müdigkeit und Abgeschlagenheit, in einer britischen Studie gaben bis zu 65% der AS Patienten an unter einer Müdigkeit und Abgeschlagenheit zu leiden [89], [90]. Das Ausmaß der Müdigkeit ist mit der Höhe der Krankheitsaktivität und der psychischen Gesundheit (gemessen mit SF-36) assoziiert

[91]. Für die Quantifizierung von Müdigkeit (Fatigue) kann die 1. Frage des BASDAI benutzt werden (siehe Kapitel 7.1.1.).

3.2.3. Mortalität

Die direkte Krankheits-bezogene Mortalität kann weder für die AS noch für die Gesamtgruppe der SpA exakt beziffert werden. Die standardisierte Mortalitätsrate (SMR) liegt bei AS-Patienten zwischen 1,33 und 1,8, wobei allerdings berücksichtigt werden muss, dass ein Teil dieser Patienten in der Vergangenheit eine Strahlentherapie der floriden AS erhalten hatte, was die Letalität an Leukämie erhöht [92], [93]. Eine deutsche Untersuchung an AS-Patienten, die in den 40er bis 70er Jahre eine Radium-Therapie erhalten hatten, zeigte ein erhöhtes Risiko für akute myeloische Leukämie: es wurden 11 Fälle berichtet, es waren aber nur 2,9 Fälle erwartet worden ($p < 0.001$) [94]. Aktuelle schwedische Registerdaten mit 677 AS Patienten zeigten bei einer SMR von 1,61 (95%CI 1,29 – 1,93) einen Unterschied zwischen den Geschlechtern (männlich 1,63 versus weiblich 1,38, $p < 0.001$) [95]. Die Haupttodesursache waren Herz-Kreislaufkrankungen (40%), gefolgt von malignen Erkrankungen (26,8%) und Infektionen (23,2%). Folgende Faktoren waren mit einer reduzierten Überlebensrate assoziiert: Diagnoseverzögerung (OR 1,05), erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) (OR 2,68), Arbeitsunfähigkeit (OR 3,65) und der Umstand, dass keine NSAR Therapie durchgeführt wurde (OR 4,35). Die Lebenserwartung ist bei weniger stark betroffenen Patienten mit SpA wohl nicht erheblich vermindert. Schwer betroffene AS-Patienten haben aber ein erhöhtes Risiko früher zu versterben - vor allem an Herz-Kreislauf-, Nieren- und Atemwegserkrankungen sowie an Amyloidose [96].

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
3-5	Bei Patienten mit SpA sollte an das Vorliegen extraskeletaler Manifestationen gedacht werden.	B	3b

4 Klassifikations- und Diagnosekriterien:

Schlüsselfrage 3: Was sind die wichtigsten Symptome/Befunde/Kriterien bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, die zur Diagnose Spondyloarthritis führen können?

Ein Teil dieser Schlüsselfrage wird in anderen Schlüsselfragen beantwortet. Die Frage nach den Symptomen und Befunden wird im Kapitel 3.1. (muskuloskeletale Beschwerden) und im Kapitel 3.2. (extraskelletale Manifestation) erläutert. Daher wird in diesem Teil der Schlüsselfrage nur auf die Kriterien eingegangen.

4.1. ASAS-(Assessment of SpondyloArthritis international Society)-Klassifikationskriterien

In Ablösung der ESSG (European Spondylarthropathy Study Group)- und Amor-Kriterien wurden 2009 die ASAS-Klassifikationskriterien für axiale und periphere SpA publiziert [2, 97], [98], [99]. Auf die Klassifikation und Diagnostik der peripheren SpA wird in der vorliegenden Leitlinie nicht eingegangen, da sich die Leitlinie auf die axiale SpA konzentriert. Die Diagnostik und Therapie von unspezifischen Kreuzschmerzen wird in der Nationalen Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz thematisiert [100].

Die ASAS-Kriterien erfordern als Eingangskriterium die Präsenz von chronischen Rückenschmerzen ≥ 3 Monate und ein Patientenalter von < 45 Jahren bei Beginn der Symptomatik. Wenn dieses Eingangskriterium bei einem Patienten vorliegt, kann die weitere Abklärung der Verdachtsdiagnose axiale SpA anhand eines klinischen Armes (HLA-B27 plus \geq zwei weitere SpA-Kriterien) oder eines bildgebenden Armes (Sakroiliitis in der Bildgebung plus ≥ 1 weiteres SpA-Kriterium) erfolgen (siehe Abbildung 1). Im Kapitel 5.2.1. wird auf den diagnostischen Nutzen der einzelnen SpA-Parameter eingegangen. Die Kriterien weisen eine Sensitivität von 82,9 und eine Spezifität von 84,4% auf, wenn das gesamte Set getestet wurde. Wenn nur der bildgebende Arm alleine getestet wurde, liegen eine Sensitivität von 66,2% und eine Spezifität von 97,3% vor [2], [101]. Die Spezifität ist damit für die ASAS-Klassifikationskriterien besser als für die Amor und ESSG-Kriterien (siehe Tabelle 4).

Theoretisch kann zwischen der NVL Kreuzschmerz und den ASAS-Klassifikationskriterien für axiale SpA eine Diskrepanz bezüglich der Länge der klinischen Symptomatik bestehen. Die NVL Kreuzschmerz empfiehlt eine Diagnostik ab einem Zeitintervall von 6 Wochen, wohingegen die ASAS-Klassifikationskriterien für axiale SpA als Eingangsvoraussetzung einen Rückenschmerz von 12 Wochen erfordern. Der Schwellenwert von 12 Wochen ist arbiträr gewählt worden, weil bei kurzer Krankheitsdauer nicht-entzündliche Ursachen wahrscheinlicher als entzündliche Ursachen sind. Die Diskrepanz von 6 Wochen zwischen NVL und ASAS Klassifikationskriterien ist nach Ansicht der Autoren der vorliegenden Leitlinie lediglich eine theoretische Lücke, da sich die Diagnoseverzögerung für eine axiale SpA eher in Monaten und Jahren als in Wochen bemisst.

Kriterien	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Kommentar
ASAS Kriterien axiale SpA	82.9	84.4	
ESSG	72.4	66.3	
Modifizierte ESSG	85.1	65.1	mit MRT
Amor	69.3	77.9	
Modifizierte Amor Kriterien	82.9	77.5	mit MRT

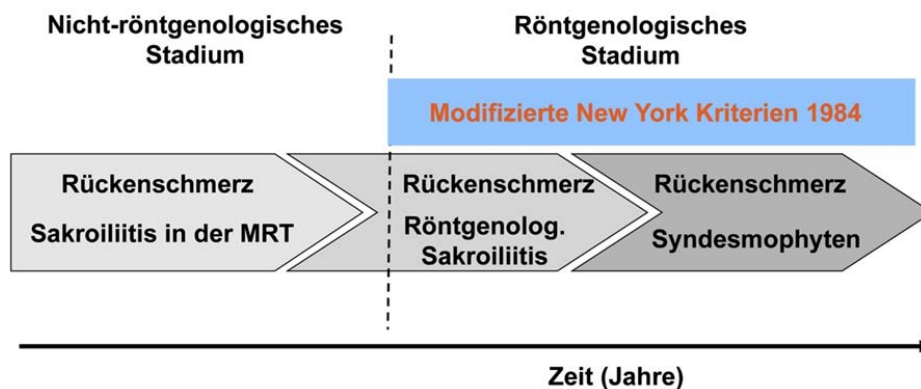
Tabelle 4: Vergleich der Sensitivität und Spezifität der einzelnen Klassifikationskriterien

Die ASAS Klassifikationskriterien dienen zur Klassifikation von Patienten und sind NICHT primär für die Diagnosestellung für diese Patienten entwickelt worden (Abbildung 1). Die Kriterien ermöglichen die Durchführung von Studien. Rheumatologen können die Klassifikationskriterien aber nichtsdestoweniger zur Bestätigung ihrer Diagnose heranziehen. Da die Sensitivität dieser Kriterien aber ‚nur‘ etwas höher als 80% ist, ist davon auszugehen, dass es SpA-Patienten gibt, die die Erkrankung haben - ohne dass sie die genannten Kriterien erfüllen (ca. 20%). Dies sollte aber immer fachärztlich begründet werden. Da die Spezifität ebenfalls nur 80-85% beträgt, wird es auch

Patienten geben, die die Klassifikationskriterien formal erfüllen, die aber keine axiale SpA haben.

Die ASAS-Klassifikationskriterien sind für die gesamte Gruppe der Patienten mit axialer SpA entwickelt worden, d.h. in dieser Gruppe sind sowohl Patienten ohne strukturelle Veränderungen als auch Patienten mit strukturellen Veränderungen in den SI-Gelenken eingeschlossen. Die erstere Gruppe wird als nicht-röntgenologische axiale SpA (nr-axSpA), die letztere als AS bezeichnet.

Axiale Spondyloarthritis



Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum 2005;52:1000-8 (mit Genehmigung)



Abbildung 1: Verlauf der axialen Spondyloarthritis (Publikation mit Genehmigung durch ASAS, www.asas-group.org)

* Die modifizierten New-York-Kriterien dienen zur Charakterisierung des röntgenologischen Stadiums und werden im Kapitel 4.2 und 6.1.1.1. näher erläutert.

Patienten mit chron. Rückenschmerzen \geq 3 Monate, bei Beginn $<$ 45 Jahre

Bildgebung (Röntgen, MRT)*:

Sacroiliitis

plus

\geq 1 weiteres SpA-Zeichen +

oder

HLA-B27

plus

\geq 2 weitere SpA-Zeichen +

* Sakroiliitis in der Bildgebung:

- Aktive (akute) Entzündung in der MRT, gut vereinbar mit einer SpA-assoziierten Sakroiliitis

oder

- Definitive röntgenologische Sakroiliitis (Strukturveränderungen) gemäß den mod. NY Kriterien

+ zusätzliche SpA Zeichen

- entzündlicher Rückenschmerz
- Arthritis
- Enthesitis (Ferse)
- anteriore Uveitis
- Daktylitis
- Psoriasis
- Kolitis bei CED
- Gutes Ansprechen auf NSAR
- Familiengeschichte für SpA
- HLA-B27+
- erhöhtes CRP

Abbildung 2: ASAS-Klassifikationskriterien für axiale SpA 2009

4.2. Modifizierte New-York-Kriterien

Die auf der Basis der modifizierten New-York-Kriterien vorgenommene Differenzierung zwischen den verschiedenen Ausprägungen von strukturellen Veränderungen der SI-Gelenke beruht auf dem Schweregrad der röntgenologischen Veränderungen in diesen Gelenken und berücksichtigt darüber hinaus auch klinische Parameter (siehe Tabelle 5) [102]. Für die Diagnose einer AS ist ein Grad ≥ 2 beidseits oder ≥ 3 unilateral gefordert (siehe Kapitel 6.1.1.1.).

Klinische Parameter
<ul style="list-style-type: none">• Entzündlicher Rückenschmerz• Limitation der Wirbelsäulenbeweglichkeit in 3 Ebenen• Einschränkung der Thoraxexkursionsfähigkeit
Radiologische Parameter
Sakroiliitis mindestens <ul style="list-style-type: none">• Bilateral Grad II• Unilateral Grad III oder IV

Tabelle 5: Klassifikationskriterien für die ankylosierende Spondylitis (New York, 1984)

Die Unterscheidung zwischen Patienten mit (=AS) und ohne (=nr-axSpA) nativ-röntgenologisch sichtbaren strukturelle Veränderungen in den SI-Gelenken ist primär eine historische Unterteilung, die zum Teil auch zulassungstechnische Aspekte hat. Zur Beschreibung des Schweregrades der Erkrankung können die genannten Kriterien begrenzt hilfreich sein. Die überwiegende Anzahl der medikamentösen Therapien ist in Deutschland für Patienten mit AS (d.h. die modifizierten New-York Kriterien sind erfüllt) geprüft und zugelassen (M45.00). Bisher hat aber auch bereits ein TNF-Blocker (Adalimumab) die Zulassung für symptomatische Patienten mit nr-axSpA bei objektivem Entzündungsnachweis* erhalten (M46.8) (Kapitel 8.4.2.).

**Eine Zulassung für symptomatische Patienten mit nr-axSpA bei objektivem Entzündungsnachweis besteht jetzt auch für Certolizumab. Die, dieser Zulassung zugrunde liegender Studie, konnte nicht in die systematische Literatursuche aufgenommen werden, da sie nach dem 31.07.2012 publiziert wurde (Landewé R, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. Ann Rheum Dis 2013 Sep 6 [Epub ahead of print].

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
4-1	Für die Diagnosestellung einer axialen SpA sollten die ASAS-Klassifikationskriterien von 2009 herangezogen werden.	KKP	

5 Erstdiagnose / Überweisungsstrategie

Schlüsselfrage 4: Welches Ausmaß an Labor/Röntgen sollte in der Primärversorgung veranlasst werden?

5.1. Rationale und Ziele für eine verbesserte Frühdiagnostik

Unter den rheumatischen Erkrankungen zeichnet sich die AS durch eine lange Zeitdauer zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung aus. Die mittlere Zeit der Diagnoseverzögerung schwankt und beträgt zwischen 5 und 14 Jahren [11], [12]. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass nicht ein einzelnes Symptom wegweisend für die Diagnose ist, sondern dass die relativ wenigen betroffenen Patienten aus der großen Gruppe der Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen möglichst optimal selektiert werden müssen. Das Ziel der vorliegenden Leitlinie ist es deshalb, möglichst evidenzbasierte aber auch praktikable Empfehlungen für die Frühdiagnostik bzw. die Überweisung in der Primärversorgung zu machen und die Häufigkeit von Diagnoseverzögerungen zu minimieren. Die Praktikabilität soll dadurch gewährleistet werden, dass die zu erhebenden Variablen einfach zu verwenden sind, dass sie sicher als auffällig oder unauffällig zu identifizieren sind und dass die Auswertung der Variablen zuverlässige Ergebnisse erzielt [103].

Das Ziel einer frühen Diagnosestellung bei Patienten mit axialer SpA ist die rechtzeitige Sicherstellung einer optimalen Therapie und die Vermeidung unnötiger weiterer Diagnostik und nicht indizierter Therapie. Grundsätzliches Ziel ist auch die Verhinderung struktureller Schäden, das bedeutet Vermeidung von Funktionseinbußen und von Knochenneubildung. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass das Auftreten struktureller Schäden bei Patienten mit axialer SpA variabel ist. In einer Kohorte von Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz, die kürzer als 2 Jahre

bestanden, hatten 20% der Patienten bereits strukturelle Veränderungen in den SI-Gelenken [104].

5.2. Untersuchte Variablen

Die getesteten Variablen und die untersuchten Populationen unterscheiden sich in den einzelnen Studien. Klinische Variablen wurden allein oder in Kombination mit HLA-B27 und/oder bildgebender Diagnostik getestet. Klinische Variablen, die durch einfache Befragung der Patienten erhoben wurden, sind am häufigsten untersucht worden. Keine der getesteten Variablen ist als Einzelparameter zu empfehlen, da Sensitivität und Spezifität nicht ausreichen, um eine Frühdiagnostik praktikabel zu gestalten. Die Erhebung von mehreren Variablen (sogenannte Sets) erhöht die Aussagekraft deutlich. Für eine objektive Bewertung der einzelnen Variablen sind Sensitivität, Spezifität und LR von besonderer Bedeutung. Die LR gibt an, um wie viel Mal häufiger ein positives Testresultat bei Personen mit Erkrankung im Vergleich zu Personen ohne Erkrankung vorkommt. Die Vortestwahrscheinlichkeit ist die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient an einer gewissen Krankheit leidet, bevor Zusatzinformationen aus einem diagnostischen Test vorliegen. Die Vortestwahrscheinlichkeit ergibt sich aus der Prävalenz der Erkrankung unter näher zu definierenden Umständen der Erhebungsart (z.B. Versorgungsprävalenz vs. Bevölkerungsprävalenz). So unterscheidet sich die Prävalenz in der Bevölkerung von der Prävalenz in einer bestimmten Praxis oder Ambulanz. Anamnestische Daten (z.B. Risikofaktoren) und Befunde der klinischen Untersuchung können ebenfalls eine Rolle spielen. Das heißt, dass die Vortestwahrscheinlichkeit auch dadurch beeinflusst wird, ob die Vorstellung des Patienten im primärärztlichen oder im fachärztlichen Bereich erfolgt. Die Nachtestwahrscheinlichkeit ist die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung nach Vorliegen von Testergebnissen. Die entsprechenden Parameter sind für die einzelnen Variablen der Unterkapitel 2.1. bis 2.3. in Tabelle 6 aufgeführt.

5.2.1. Klinische Variable

Mögliche klinische Variable sind Fragen nach Art der Rückenschmerzen, nach anderen Symptomen der SpA, nach der Familienanamnese und nach dem Ansprechen auf eine NSAR-Therapie.

5.2.1.1. Rückenschmerz, entzündlicher Rückenschmerz

Das zentrale Symptom bei Patienten mit axialer SpA ist der chronische Rückenschmerz (> 3 Monate) (siehe Kapitel 3.1.1.1). Die Prävalenz der AS innerhalb einer Gruppe von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen in Allgemeinpraxen wird zwischen 1 und 5% geschätzt [10], [105]. In einer aktuellen Untersuchung aus China wird von einer Prävalenz von 11% ausgegangen, allerdings ist es fraglich, ob die Ergebnisse auf Deutschland übertragbar ist [106]. Als typisches Charakteristikum für die axiale SpA gilt der entzündliche Rückenschmerz (ERS) (siehe Kapitel 3.1.1.1.). Die Abklärung, ob ein ERS vorliegt oder nicht, setzt eine gewisse Erfahrung bei dem Untersucher voraus. In einer britischen Befragung konnten nur 5% der Hausärzte im Bezirk Norfolk (n=186) alle Charakteristika des ERS nennen [107]. Tatsächlich ist bei etwa einem Drittel der Patienten nicht einfach zu entscheiden, ob ein ERS vorliegt oder nicht [108] [103], [109]. Zudem gibt es verschiedene Definitionen des ERS (siehe Kapitel 3.1.1.1). In einer deutschen Kohorte von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, die vor dem 45.Lebensjahr begonnen hatten, wurden die einzelnen Variablen für den ERS untersucht [110]. Es konnten Parameter identifiziert werden, die prädiktiv für eine positive Diagnosestellung waren und die in der Primärversorgung ohne apparativen Aufwand erhoben werden können (siehe Tabelle 7). Diese Variablen zeigen eine Sensitivität von 52,2% und eine Spezifität von 74.6%. Die positive LR liegt bei 2.8 und die negative LR bei 0.64. Interessanterweise zeigte die Variable „Morgensteifigkeit > 30 Minuten“ in dieser Kohorte in der Regressionsanalyse keine signifikanten Unterschiede. In einer weiteren deutschen Kohorte konnte bei 57.9% der überwiesenen Patienten die Diagnose einer axialen SpA gestellt werden, wenn ERS in Kombination mit einem positiven HLA-B27-Befund vorlag [108]. Wenn allerdings nur ERS ohne HLA-B27 und ohne bildgebende Hinweise auf eine SpA vorlag, wurde die Diagnose axiale SpA nur in 16.2% der Fälle gestellt [111]. Entzündlicher Rückenschmerz ist somit also ein wichtiges Leitsymptom, der diagnostische Wert allein ist jedoch begrenzt.

Parameter	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Likelihood Ratio (LR)	Nachtstwahrscheinlichkeit (%)	Anzahl Patienten, die vom Rheumatologen gesehen werden müssen, um bei einem Patienten die Diagnose axiale SpA zu stellen	Testkosten	Auswertung	Gesamtbeurteilung
Klinische Parameter								
Entzündlicher Rückenschmerz	69-75	75-80	3	14	7	Gering	Gut	++
Ansprechen auf NSAR Therapie	61-93	48-85	1.8 - 5.1	21	5	Gering	Gut	+
<i>Enthesitis</i>	15 - 37	89 - 94	3.4					
<i>Uveitis</i>	10 - 22	97-99	7.3	28	3-4	Gering	Gut	0
Periphere Arthritis	40 -62	90 - 98	4.0					
Anamnese einer peripheren Arthritis	10.6	95.7	2.5					
Familienanamne	25	96	6.4	25	4	Gering	Moderat	0

se								
Laborparameter								
HLA-B27	83 - 96	90 - 96	9.0	32	3	Moderat	Sehr gut	+++
BSG / CRP	38 - 69	67 - 80	2.5	11.6	10	Moderat	Gut	0
Bildgebung								
MRT (Sakroiliitis)	90	90	9.0	32	3	Hoch	Moderat	+
Röntgen (Sakroiliitis)	80	80	4	17.4	5	Moderat	Moderat	+

modifiziert nach Sieper et al. [103] und Rudwaleit et al. [112]

Tabelle 6: Parameter, die in der Frühdiagnostik für eine axiale SpA hilfreich sind

5.2.1.2. Ansprechen auf NSAR

Patienten mit SpA sprechen im Vergleich zu Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen deutlich besser auf eine NSAR-Therapie an - deshalb ist dies auch als Parameter in die ASAS-Klassifikationskriterien für axiale SpA (siehe Kapitel 4) aufgenommen worden [17]. Diese Variablen zeigen eine Sensitivität von 61-93% und eine Spezifität von 48 – 85% bei einer positiven LR von 1.8 bis 5.1. Zur Verwendung dieser Variablen im hausärztlichen Bereich ist aber zu bedenken, dass nicht alle Patienten auch NSAR einnehmen. Es ist zu betonen, dass das Ansprechen auf NSAR nach 24 bis 48 Stunden vor allem dann gewertet werden kann, wenn die Maximaldosis des entsprechenden NSAR eingenommen wurde.

5.2.1.3. Extraspinale Manifestationen

Bei Verdacht auf SpA ist es empfehlenswert, die Patienten auf das Vorhandensein bzw. die Anamnese von peripherer Arthritis, Enthesitis (oder Fersenschmerz), Psoriasis vulgaris und anteriorer Uveitis zu befragen. Bei diesen Variablen ist die niedrige Sensitivität bei allerdings hoher Spezifität (Sensitivität schwankt zwischen 5 und 62%, Spezifität schwankt zwischen 89 und 99%) grundsätzlich problematisch. In einer Untersuchung mit chronischen Rückenschmerzpatienten zeigte sich, dass die Anamnese einer Uveitis eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Diagnose einer AS mit sich bringt (OR) 7.2) und dass die Anamnese einer Enthesitis (OR 2.7) und einer Psoriasis (OR 3.6) ein erhöhtes Risiko birgt, eine nr-axSpA zu haben [110].

5.2.1.4. Manifestationsalter

Wenn bei Patienten die Rückenschmerzen im jungen Alter beginnen, ist das Risiko an einer axialen SpA zu erkranken erhöht (OR 2.6 (95% CI 1.5 – 4.5) [110]. In den verschiedenen Untersuchungen zur Selektion von hilfreichen Variablen zur Identifizierung von Patienten mit SpA ist das Alter mit unterschiedlichen Grenzwerten festgelegt. Daher schwanken die Altersangaben zwischen 35 und 45 Jahren.

5.2.2. Variablen Labor

Als Variablen zur Frühdiagnostik kommt die Bestimmung des HLA-B27 Gens und die quantitative Messung von Akute-Phase-Proteinen wie dem C-reaktiven Protein in Betracht.

5.2.2.1. HLA-B27

Bei Verdacht auf SpA ist die Bestimmung des HLA-B27 Gens empfehlenswert. Der Nachweis des HLA-B27 Gens weist eine gute Sensitivität (83 – 96%) und eine hohe Spezifität (90 – 96%) mit einer positiven LR von 9.0 auf [112]. Zu beachten ist, dass ein positiver HLA B27-Befund allein keinesfalls die Diagnose sichert. In der Primärversorgung müssen die nicht geringen Testkosten von HLA-B27 berücksichtigt werden, eine gesundheitsökonomische Analyse liegt hierzu allerdings bis jetzt nicht vor. Eine Verlaufskontrolle des HLA B27 ist nicht sinnvoll. Dies gilt sowohl für HLA-B27-positive als auch für -negative Befunde, da die kommerziellen Testverfahren nur wenig falsch negative Befunde produzieren (2-3%).

Abhängig von der untersuchten Kohorte sind im Mittel 80-95% der Patienten mit AS HLA-B27 positiv. Betrachtet man die Gesamtgruppe der Patienten mit axialer SpA inklusive der nr-axSpA, fällt dieser Durchschnittswert auf 60 – 85% [48], [113]. HLA-B27-positive Patienten mit axialer SpA haben insgesamt einen schwereren Verlauf [11], [114], [115], [116], [117], [118], [119]. Kohortenstudien haben gezeigt, dass die HLA-B27-positiven Patienten früher erkranken, eine höhere Krankheitsaktivität aufweisen, an größeren funktionellen Einbußen leiden und häufiger eine Uveitis und kardiale Manifestationen entwickeln, während HLA-B27-negative Patienten später und meist weniger schwer erkranken, sie leiden aber häufiger an Psoriasis vulgaris und/oder einer CED [114]. Bei Patienten mit einer kurzen Krankheitsdauer haben HLA-B27 positive Patienten häufiger als HLA-B27 negative Patienten eine im MRT nachweisbare Entzündung in den SI-Gelenken (OR 2.13) [115]. HLA-B27 und männliches Geschlecht beeinflussen unabhängig voneinander die Wahrscheinlichkeit eine kernspintomografisch nachweisbare Sakroiliitis aufzuweisen [116]. In dieser Studie ist bei HLA-B27 negativen Patienten ohne kernspintomografisch nachweisbaren Sakroiliitis die Wahrscheinlichkeit

ein positives MRT nach 2 Jahren entwickelt zu haben nur 5%. Für die Schwere der Erkrankung scheint es unwichtig zu sein, ob HLA-B27 homozygot vorliegt [119].

5.2.2.2. CRP und BSG

Die Bestimmung von CRP und/oder Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) kann zur Abklärung der Verdachtsdiagnose axiale SpA eingesetzt werden, aber nur etwa die Hälfte der Patienten mit axialer SpA weisen erhöhte Spiegel der Entzündungsparameter auf [48], [120]. Die Post-Test-Wahrscheinlichkeit eines erhöhten CRP oder der BSG liegt nur bei 12%. Die Sensitivität erhöhter Entzündungszeichen liegt zwischen 38 und 69%, Spezifität bei 67 – 80% und die positive LR bei 2,5 [112]. Wegen der geringen Kosten wird es in der Primärversorgung aber häufig eingesetzt und kann bei erhöhten Werten differenzialdiagnostisch hilfreich sein, da Patienten mit unspezifischen Kreuzschmerzen im Prinzip keine erhöhten Entzündungszeichen aufweisen.

Siehe auch ausführliche Darstellung von CRP und BSG im Kapitel 6.2.

5.2.3. Variablen der bildgebenden Diagnostik:

Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Patienten die Verdachtsdiagnose einer axialen SpA bestätigt wird, ist bei Vorliegen von strukturellen Läsionen im konventionellen Röntgenbild oder von kernspintomografisch darstellbaren Entzündungen im SI-Gelenk hoch (sie ist nicht 100%, da auch Differentialdiagnosen zu erwägen sind wie stärkere mechanische Belastung oder auch in seltenen Fällen mal infektiologische Ursachen). Der Vorteil der MRT-Diagnostik ist die hohe Sensitivität und Spezifität. In der Berliner Kohorte war die MRT Untersuchung die sensitivste Methode zur Diagnose einer axialen SpA (69.7%) [111]. Hervorzuheben bleibt aber, dass in dieser Kohorte die Mehrzahl der überwiesenen Patienten eine radiologisch nachweisbare Sakroiliitis aufwiesen verglichen mit den (wenigen) Patienten, die aufgrund einer im MRT darstellbaren Sakroiliitis überwiesen wurden. Wegen der für Patienten mit entzündlichen Rückenschmerzen oft nicht optimalen Initial-Bildgebung (z.B. aufgrund einer falschen Methodenwahl oder einer ungünstigen Auswahl des Bildbereiches) sollte die Indikation für Bildgebung bei Patienten in der Primärversorgung eher zurückhaltend gestellt werden.

Die Wertigkeit von MRT und Röntgen sind im Kapitel 6 Bildgebung ausführlich dargestellt.

5.2.4. Kombination von Variablen

Das mögliche Ziel, selektiv Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für axiale SpA zur weiteren Abklärung bzw. Diagnosesicherung zum Rheumatologen zu überweisen, gelingt am besten mit einer Kombination von Variablen. Einzelvariablen können nur eingeschränkt verwendet werden, aber die Kombination von mehreren Variablen erhöht die prädiktive Aussagekraft. Hierbei ist die diagnostische Qualität für die Identifizierung von AS-Patienten höher als die für Patienten mit nr-axSpA. Allerdings fehlen randomisierte Studien, die mit diesem Vorgehen eine Verkürzung der Diagnoseverzögerung oder eine Verhinderung der Zunahme radiologischer Progression zeigen konnten.

Nr.	Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad	Evidenz
5-1	Die axiale SpA ist eine wichtige Differenzialdiagnose bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, wenn diese vor dem 45. Lebensjahr beginnen.	Statement	
5-2	Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und einem Alter bei Beginn der Rückenschmerzen < 45 Jahre und weiteren Symptomen, die für eine SpA sprechen, sollten zur weiteren Klärung zum Rheumatologen überwiesen werden. Folgende Parameter sollten Grundlage für die Überweisung zum Rheumatologen sein: (1) entzündlicher Rückenschmerz, (2) oder Nachweis des HLA-B27 Gens. Die Feststellung einer Sakroiliitis ist für die Diagnose wichtig. Die Indikation für die Bildgebung bei Patienten in der Primärversorgung sollte zurückhaltend gestellt werden und in Abstimmung mit dem Rheumatologen erfolgen.	NA	NA

Kommentar: Eine methodenkritische Bewertung ist bei diesen Studien überwiegend nicht möglich, da es sich weder um Kohorten, noch um Fall-Kontroll-Studien im definierten Sinne handelt.

6 Diagnostik

Schlüsselfrage 8: Wann und wie oft sollte welche Bildgebung / welches Labor bei Patienten mit SpA durchgeführt werden (Stellenwert)?

6.1. Bildgebung

Die Bildgebung ist bei Patienten mit axialer SpA essentiell für die Diagnose und das Management der Erkrankung – dies schließt die Bestimmung der Krankheitsaktivität (Entzündung) und die Messung von strukturellen Schäden (Knochenneubildung, Erosionen) mit ein. Die wichtigsten Lokalisationen von pathologischen Veränderungen bei axialer SpA sind die SI-Gelenke, die Wirbelsäule und die Hüftgelenke.

Grundsätzlich ist zwischen aktiven entzündlichen und chronischen strukturellen Veränderungen zu unterscheiden. Bei Patienten mit SpA kann ein Nebeneinander von entzündlichen Veränderungen (z.B. Nachweis eines Knochenmarködems bei Spondylitis) und strukturellen Prozessen der Knochenneubildung (z.B. Syndesmophyten, Ankylose) vorliegen. Inwieweit diese charakteristischen pathophysiologischen Phänomene zusammenhängen, ist nicht vollständig klar [121].

Es liegen verschiedene Studien über den Zusammenhang von Entzündung und Knochenneubildung in der Wirbelsäule bei AS Patienten vor [121], [122], [123], [124], [125]. Studien zeigen, dass ein Teil der Syndesmophyten an denjenigen Stellen entsteht, an denen meist 2 Jahre vorher eine Entzündung dargestellt werden konnte [123]. Auf der anderen Seite gab es parallel dazu auch Knochenneubildung ohne vorherigen Nachweis von entzündlicher Aktivität [121].

Die Rolle chronischer struktureller Veränderungen im Achsenskelett wie fettige Läsionen und die daraus resultierende Potenz zur Knochenneubildung wird zurzeit erforscht. Vor kurzem veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass sowohl ein initial erhöhtes CRP als auch das Vorhandensein von Syndesmophyten bei der Erstvorstellung von Patienten mit AS die Entwicklung neuer knöcherner Veränderungen im weiteren Verlauf vorhersagen

kann [126]. Eine wichtige pathophysiologische Hypothese ist, dass die Entzündung das Wachstum von Syndesmophyten begünstigt und dass das Wachstum von Syndesmophyten indirekt durch Unterdrückung der Entzündung oder direkt durch Unterdrückung der Knochenneubildung (z.B. durch Medikamente (siehe Kapitel 8.4.1.) verhindert oder zumindest verlangsamt werden kann. Mögliche Gründe dafür sind (i), dass entzündliche Aktivität und Knochenneubildung, zumindest zum Teil, voneinander unabhängig verlaufen („uncoupling“) und/oder (ii) eine Therapie mit TNF-Blockern durch Osteoklasteninhibition und Osteoblastenaktivierung über eine Modifikation des sog. Wnt und/oder RANKL Systems den ankylosierenden Prozess bei AS Patienten sogar fördern können [127], [128], [129].

Um die richtige Methode der Bildgebung auswählen zu können, muss der Untersucher neben der Lokalisation zunächst festlegen, ob entzündliche Veränderungen oder ob morphologische strukturelle Veränderungen im Fokus der Fragestellung stehen (Tabelle 7). Die Fragestellung bestimmt somit die Auswahl des bildgebenden Verfahrens.

Bildgebende Methode	Lokalisation	Entzündung	Knochenzerstörung	Knochenneubildung
Röntgen	Axial und peripher	(-)	++	+++
MRT	Axial und peripher	+++	+	+
Sonografie	Nur peripher	++	++	+
CT	Überwiegend axial	(-)	+++	+++
Szintigrafie	Axial und peripher	++	-	-

Tabelle 7: Bildgebende Methoden mit Zielparametern

6.1.1. Konventionelle Röntgentechniken

Bei der konventionellen Radiographie steht die Darstellung chronischer knöcherner Strukturveränderungen im Vordergrund. Diese treten bei Patienten mit axialer SpA vorwiegend in der Wirbelsäule sowie den SI- und Hüftgelenken als Folge vorausgegangener Entzündungszustände auf. Die Knochenneubildung am

Achsenskelett mit Ausbildung von Syndesmophyten gilt als besonders charakteristisch für die AS [1], [126].

6.1.1.1. Röntgenuntersuchung der Sakroiliakal-Gelenke:

Der entzündliche Krankheitsprozess bei axialen SpA beginnt in der Mehrzahl der Fälle in den Sakroiliakal-Gelenken (SI-Gelenke). Die Indikation für die röntgenologische Darstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Lokalisation der angegebenen Beschwerden: Bei parallelem Vorliegen von höherliegenden Rückenschmerzen ist eine Darstellung der Lendenwirbelsäule (LWS) a.p. und lateral der konventionellen Beckenübersicht vorzuziehen – diese hat Vorteile bei Verdacht auf eine Beteiligung der Hüftgelenke. Die Spezialaufnahme der SI-Gelenke nach Barsony bzw. die Beckenübersichtsaufnahme nach Ferguson ermöglicht dagegen nur die Darstellung der SI-Gelenke ohne bzw. mit verzierter Abbildung der Hüftgelenke. Die Sensitivität der Untersuchung wird mit 35% angegeben, die Spezifität liegt zwischen 95 und 100% (abhängig von der untersuchten Population) [23].

Das Röntgenbild der SI-Gelenke ist für die qualitative Differenzierung zwischen AS (=M. Bechterew) und nr-axSpA definitionsgemäß ausschlaggebend. Hierbei wird der Schweregrad der strukturellen Veränderungen an den SI-Gelenken quantifiziert. Die Graduierung der Veränderungen an den SI-Gelenken ist die Grundlage der Klassifikation einer AS nach den 1984 modifizierten New-York-Kriterien (siehe Kapitel 4.2.) (Tabelle 8).

Graduierung	Veränderungen
Grad 0	Normal, keine Veränderungen
Grad I	Verdächtige, mögliche Veränderungen
Grad II	minimale Veränderungen, minimale Sakroiliitis (<u>geringe</u> Sklerose, Erosionen, keine Gelenkspaltveränderungen)
Grad III	Eindeutige Veränderungen, moderate Sakroiliitis (<u>deutliche</u> Sklerose, Erosionen, Gelenkspaltverbreiterung oder Gelenkspaltverschmälerung)
Grad IV	Ankylose

Tabelle 8: Scoring der SI-Gelenke, Graduierung nach den modifizierten New-York-Kriterien [102]

Zur Klassifikation (oft auch für Diagnosestellung verwendet) einer AS müssen nach diesen Kriterien neben einem von drei klinischen Zeichen strukturelle Veränderungen (= röntgenologische Sakroiliitis) mindestens Grad 2 beidseits oder unilateral Grad 3 oder 4 vorliegen [102]. Eine Diagnosestellung nur auf der Basis von Wirbelsäulenveränderungen (meist Syndesmophyten bzw. Ankylose) ist möglich, aber vergleichsweise selten.

Häufig treten knöcherne Veränderungen erst relativ spät im Krankheitsprozess auf – zum Teil dauert es mehrere Jahre [130]. In sogenannten Frühkohorten finden sich aber auch Patienten, die schon nach einer kurzen Krankheitsdauer strukturelle Veränderungen in den SI-Gelenken aufweisen: in der niederländischen Kohorte (n= 68) hatten 20% der Patienten schon nach nur 18 Monaten radiologische Auffälligkeiten in den SI-Gelenken [104]. In einer deutschen Frühkohorte (54.8% AS Patienten, 45.2% nr-axSpA Patienten) mit einem Symptombeginn < 5 Jahre trat nach 2 Jahren bei 10.5% der Patienten mit nr-axSpA eine radiologische Progression in den SI-Gelenken auf [131]. Die radiologische Progression war definiert mit „Verschlechterung von mindestens einem Grad gemäß der modifizierten New-York Kriterien“ und musste von beiden verblindeten Auswerter dokumentiert worden sein. Ein erhöhtes CRP war prädiktiv für die radiologische Progression (OR 3.65 (nr-axSpA) und 5.08 (AS), p<0.05) (siehe auch Kapitel 6.2.1.).

6.1.1.1.1. Differenzialdiagnose der Sakroiliitis im Röntgenbild

Als Differenzialdiagnose der Sakroiliitis müssen im konventionellen Röntgenbild die entzündlichen Läsionen von degenerativen Läsionen, tumorösen oder septischen Läsionen abgegrenzt werden. Die Osteitis condensans ilii (= Hyperostosis triangularis) und Veränderungen im Rahmen eines DISH-Syndroms (**D**iffuse **i**diopathische **S**kelett**h**yperostose, Morbus Forestier) (M48.19) müssen als besondere Formen degenerativer Veränderungen im SI-Gelenk von der Sakroiliitis im Rahmen einer axialen SpA abgegrenzt werden. Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis wie SAPHO-Syndrom (**S**ynovitis, **A**kne, **P**ustulosis, **H**yperostosis, **O**steitis) (M86.3), Morbus Behcet (M35.2), Morbus Paget (M88.99) sowie der Psoriasisarthritis (L40.5, *M07.3) können ebenfalls das Bild einer Sakroiliitis hervorrufen. Eine rein morphologische

Differenzierung ohne Berücksichtigung der klinischen Symptome (aktuell und auch anamnestisch) ist anhand der Röntgenbilder oft nicht möglich.

Die früher häufiger durchgeführten röntgenologischen Schichtuntersuchungen der SI-Gelenke (Tomographie) gelten heute wegen der Strahlenexposition und der Verfügbarkeit von MRT als obsolet.

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
6-1	Bei Patienten mit Verdacht auf axiale Spondyloarthritis sollte in der Regel eine Röntgenuntersuchung der Sakroiliakgelenke zur Erfassung von strukturellen knöchernen Läsionen durchgeführt werden.	KKP	

6.1.1.2. Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule:

Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit AS manifestiert sich der Krankheitsprozess im Verlauf der Erkrankung auch an der Wirbelsäule. Die Wirbelsäule kann in allen Etagen betroffen sein, am häufigsten ist jedoch der thorakolumbale Übergang betroffen [132]. Syndesmophyten und Ankylosierungen sind pathognomonisch für die AS. Weitere typische Röntgenveränderungen in der Wirbelsäule von AS-Patienten sind

- Sklerosierungszonen an den Wirbelkörpererecken (glänzende Ecken=shiny corners= Romanus-Läsion), wahrscheinlich als Folge einer stattgehabten Spondylitis
- Erosionen in den Grund- oder Deckplatten der Wirbelkörper (Anderson-Läsion), wahrscheinlich als Folge einer stattgehabten Spondylodiszitis
- Bildung von sogenannten Kasten- oder Tonnenwirbeln, wahrscheinlich als Ausdruck von entzündlichen Veränderungen an den Wirbelkörperkanten.
- Wirbelfrakturen, die vor allem im späteren Krankheitsverlauf auftreten .

Der Schweregrad der radiologischen Progression (Knochenneubildung) bei Patienten mit axialer SpA ist variabel [133]. Zirka ein Viertel der Patienten mit AS haben einen schnellen Progress [13]. Für Patienten mit früher axSpA gibt es prospektive Daten zur radiologischen Progression aus der deutschen Inzeptionskohorte (GESPIC) [48], [134]. Bei Patienten mit nr-axSpA lag die Progressionsrate an der Wirbelsäule (Beobachtungszeitraum 2 Jahre) bei 7.4%. Der stärkste Prädiktor für eine Progression

war ein bei Baseline erhöhter CRP Wert (OR 3.65). Bei Patienten mit AS lag die Progressionsrate an der Wirbelsäule (Beobachtungszeitraum 2 Jahre) bei 20%. Prädiktoren für eine Progression waren bei Baseline vorhandene Syndesmophyten (OR 6.29), erhöhter CRP Wert (OR 3.8) und Nikotinkonsum (OR 2.75). (siehe Kapitel 7.2.). In einer niederländischen Kohorte lag das relative Risiko innerhalb von 4 Jahren neue Syndesmophyten zu entwickeln bei 5.0 (95%CI 2.5 – 10.2) [135].

Die LWS und Brustwirbelsäule (BWS) werden in der Regel in 2 Ebenen geröntgt (a.p. und lateral), wohingegen zur Beurteilung von strukturellen Läsionen in der HWS oft eine seitliche Aufnahme ausreicht. Die Indikation, welcher Abschnitt der Wirbelsäule geröntgt wird, ergibt sich aus der klinischen Beurteilung. Hierbei ist zu beachten, dass bei einigen Patienten nicht ausschließlich der Schmerz im Vordergrund stehen muss, sondern der behandelnde Arzt kann z.B. bei einer Zunahme der Funktionseinschränkung auch ohne begleitende Schmerzsymptomatik eine Röntgenuntersuchung veranlassen.

Für die Quantifizierung struktureller Veränderungen der Wirbelsäule sind 3 verschiedene Scores entwickelt worden, die aber lediglich im wissenschaftlichen Kontext ihre Berechtigung haben und deshalb hier nicht einzeln aufgeführt werden [136], [137], [138], [139].

6.1.1.2.1. Differenzialdiagnose der Wirbelsäulenveränderung im Röntgenbild

Als Differenzialdiagnose müssen Spondylophyten als morphologisch führendes Bild degenerativer Veränderungen von den Knochenanbauten im Rahmen einer SpA abgegrenzt werden. Spondylophytäre Veränderungen können im Rahmen eines DISH-Syndroms bestehen, wobei multiple benachbarte Wirbelsegmente durch überschießende ventrale Ossifikationen überbrückt sind, häufig an der unteren HWS und der gesamten BWS. Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis wie SAPHO-Syndrom Morbus Paget sowie der Psoriasisarthritis sind in die Differenzialdiagnose von Knochenneubildung der Wirbelsäule zu bedenken.

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
6-2	Bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis und Verdacht auf Wirbelsäulenbeteiligung sollte, Beschwerde-orientiert, eine Röntgenuntersuchung des betroffenen Wirbelsäulenabschnitts in 2 Ebenen zur Erfassung von strukturellen knöchernen Läsionen durchgeführt werden.	KKP	

Eine Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule ist in der Regel nicht häufiger als alle 2 Jahre indiziert [140]. Dies liegt zum einen an dem im Mittel geringen Progress bei den AS-Patienten und der begrenzten Sensitivität für Veränderungen der Scoring-Methoden sowie der kumulativen Strahlenexposition bei diesen, zum Teil relativ jungen Patienten.

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
6-3	Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule sollten in der Regel nicht häufiger als alle 2 Jahre gemacht werden, da zur Erfassung der Progression dieser Abstand in der Regel ausreicht.	B	1+

Kommentar: Die Empfehlung wurde von einer „A“ auf eine „B“ Empfehlung herabgestuft, da das Ausmaß der radiologischen Progression in den klinischen Studien nicht als primärer Endpunkt definiert war. Die Aussage beruht auf Studien mit AS Patienten, so dass sich der Empfehlungsgrad mindert, wenn er auf die Gesamtgruppe der axialen SpA übertragen wird.

6.1.1.3. Morphometrische Erfassung von Wirbelkörperdeformitäten:

Die Prävalenz von Frakturen der Wirbelsäule ist bei Patienten mit AS erhöht (siehe Kapitel 3.1.1.4.) [28]. Die Erfassung von stärkeren Schmerzen in der Wirbelsäule und von plötzlichen Veränderungen im Krankheitsverlauf ist daher wichtig und sollte Anlass für eine Abklärung geben. Zum Nachweis von Wirbelkörperdeformitäten sind verschiedene Verfahren entwickelt worden, wobei sich die Technik der Bildgebung und die Definition „Fraktur“ unterscheiden. Zwei Methoden sind bei postmenopausalen

Frauen evaluiert worden: die radiologische Wirbelkörper-Morphometrie (MRX) und eine Wirbelkörper-Morphometrie auf der Basis einer DXA –Messung (MXA). Beide Verfahren sind in einer Studie an 30 AS Patienten getestet worden [141]. Die Ergebnisse beider Methoden sind auf einem globalen Level vergleichbar, nicht jedoch, wenn einzelne Wirbelkörper miteinander verglichen werden.

6.1.2. MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) dient vor allem der Diagnostik früher und aktiver Entzündungsstadien. Die Entzündung kann in der Wirbelsäule, den SI-Gelenken, peripheren Gelenken oder extra-artikuläre Strukturen wie Sehnenansätzen (Enthesen) dargestellt werden. Die MRT-Technik erlaubt auch die Erfassung von bestimmten strukturellen Veränderungen wie lokalen Verfettungen; Knochenneubildungen oder Erosionen sind ebenfalls sichtbar, lassen sich mit den derzeit verarbeiteten Standardverfahren jedoch deutlich schwieriger feststellen.

Es gibt insgesamt vier MRT Techniken, die sowohl in der klinischen Praxis als auch bei klinischen Studien eingesetzt werden. Grundsätzlich muss bei pathologischen Befunden zwischen entzündlichen und strukturellen bzw. chronischen Veränderungen unterschieden werden. T1-gewichtete Spinecho-Sequenzen werden eingesetzt, um strukturelle Veränderungen zu erfassen. Dabei zeigt sich das Fettmark als hyperintense Struktur, wodurch gut zwischen verschiedenen anatomischen Strukturen differenziert werden kann. Entzündliche Veränderungen können entweder mit T2-gewichteten fettsupprimierten Sequenzen (T2/FSE), mit short-tau inversion recovery (STIR) oder mit T1-gewichteten fettsupprimierten Sequenzen nach Gabe von Kontrastmittel (normalerweise Gadolinium (auch Gadopentetat-Dimeglumin (T1/Gd) genannt) dargestellt werden. Diese letzten drei MRT-Techniken zeigen die entzündlichen Läsionen als hyperintense Strukturen, wobei sich normales Knochenmark als hypointense Struktur darstellt. Die T2/FS- und die STIR-Sequenz sind sensitiv für die Erfassung von Flüssigkeit, so dass auch pathologische Flüssigkeit, wie z.B. beim Knochenmarködem, als hyperintenses Signal dargestellt wird. Die T1/Gd-Sequenz zeigt entzündliche Läsionen als hyperintenses Signal. Hierbei führt die vermehrte Vaskularisierung im Falle von Entzündung zu einer Diffusion von Kontrastmolekülen in

das Interstitium. Es kann keine Präferenz für oder gegen STIR und T1-Sequenz mit Kontrastmittel gegeben werden, da beide Sequenzen entzündliche Areale adäquat abbilden [142], [143]. Die Kontrastmittelgabe ist aber teurer und hat keinen eindeutigen Vorteil gegenüber der STIR-Technik [142].

Ein in der klinischen Praxis häufig benutztes MRT-Protokoll beinhaltet eine sagittale T1 sowie eine sagittale STIR Sequenz mit einer Bildmatrix von 512 Pixel und einer Schichtdicke von 3-4 mm. Üblicherweise werden 1,5 Tesla MRT-Geräte für die Untersuchung dieser Patienten benutzt, neuere Geräte mit höheren Feldstärken sind ebenfalls einsetzbar.

Die (experimentelle) Ganzkörper-MRT wird bei Patienten mit AS/SpA eingesetzt, um verschiedene Pathologien (Spondylitis, Enthesitis, Arthritis) multilokulär zeitgleich abzubilden. Somit können die gesamte WS inklusive SI-Gelenke, die Hüft- und Schulterregion sowie die vordere Thoraxapertur untersucht werden [144], [145]. Für die SI-Gelenke und die Wirbelsäule liegt eine sehr gute Korrelation zwischen Ganzkörper-MRT und konventioneller MRT Untersuchung vor [146], [147].

6.1.2.1. MRT der Sakroiliakgelenke

Für die SI-Gelenke wird eine Schnittführung in schräg koronarer Schicht (parallel zu einer Linie, die den oberen-dorsalen Anteil von S1 und S3 tangiert) empfohlen. Die Erfassung von pathologischen MRT-Veränderungen in den SI-Gelenken ist bei Patienten mit früher SpA von großer Bedeutung, da bis zur Ausbildung von strukturellen, im konventionellen Röntgenbild sichtbaren Veränderungen zum Teil Jahre vergehen können, entzündliche Veränderungen in den SI-Gelenken jedoch schon frühzeitig darstellbar sind. Die durch MRT erfassten entzündlichen Veränderungen korrelierten in einer Untersuchung aus Deutschland gut mit dem histologischen Nachweis von entzündlichen Zellinfiltraten [148]. In einer aktuellen Studie aus China wurde die gute Korrelation aber wieder in Frage gestellt. Hier lag die Sensitivität nur bei 37.7% [149].

Entzündliche Aktivität in den SI-Gelenken findet man bei MRT-Untersuchungen von Patienten mit Sakroiliitis auf dem Boden einer SpA in allen Stadien unabhängig von der Krankheitsdauer und unabhängig vom Ausmaß der bereits stattgehabten strukturellen Veränderungen [150]. Es gibt verschiedene Vorschläge, wie MRTs der SI-Gelenke

systematisch ausgewertet und die Veränderungen quantitativ erfasst werden können. Alle Methoden sind nicht validiert und es gibt keine vergleichenden Studien [151], [152], [153], [154]. Im Wesentlichen erfolgt die Graduierung aktiv entzündlicher und chronisch struktureller Läsionen bezogen auf 4 Quadranten pro SI-Gelenk.

Die ASAS/OMERACT Gruppe MRT hat als Zeichen einer aktiven Entzündung in den SI-Gelenken folgende Pathologika definiert [143].

- **Knochenmarködem:** Typischerweise liegt das Knochenmarködem periartikulär und subchondral. Zur Bewertung einer aktiven Entzündung sollte es obligat vorhanden sein.
- **Synovitis, Enthesitis oder Kapsulitis:** Wenn diese Veränderungen alleine ohne subchondrales Knochenmarködem bestehen, ist dies vereinbar mit, aber nicht ausreichend für die Diagnosestellung einer aktiven Sakroiliitis.

Als Zeichen chronischer Veränderungen in den SI-Gelenken gelten:

- **Erosionen:** Diese befinden sich an der Knorpel-Knochen-Grenze und stellen ein wichtiges Merkmal zur Diagnose der SpA dar.
- **Subchondrale Sklerose:** Sie können sowohl bei Patienten mit SpA als auch bei Gesunden vorkommen.
- **Fettablagerungen:** Sie gelten als Zeichen einer abgelaufenen Entzündung.
- **Ankylose oder Knochenbrücken:** können so stark ausgebildet sein, dass das SIG komplett durchbaut ist.

Zur Zeit wird diskutiert, ob chronische Veränderungen in der MRT-Untersuchung allein oder in Kombination mit akut-entzündlichen Veränderungen für die Diagnose einer Sakroiliitis als Hinweis auf eine SpA mit verwendet werden sollten. Erosionen und Fettablagerungen scheinen in der Beurteilung bei Patienten mit SpA eine wichtige Rolle zu spielen. Die diagnostische Aussagekraft von Erosionen ist aber nicht vollständig klar, insbesondere wenn es sich um geringe Veränderungen und um einzelne Läsionen handelt [155]. Es existiert kein direkter Vergleich von strukturellen MRT zu chronischen im Röntgenbild sichtbaren Veränderungen.

6.1.2.1.1 Diagnostischer Nutzen MRT SI-Gelenke

Der diagnostische Nutzen einer MRT Untersuchung der SI-Gelenke ist sehr hoch. Allerdings ist die Angabe von Sensitivität und Spezifität sowie positiver und negativer LR problematisch, da ein Goldstandard, gegen den die MRT getestet werden kann, fehlt. In einer kanadischen Studie wurde der diagnostische Nutzen einer MRT der SI-Gelenke bei 187 Geschlechts- und Alters-gematchten Gruppen untersucht [156]. Die Spezifität der MRT der SI-Gelenke bei Patienten mit gesicherter AS lag zwischen 94 und 99% und die Sensitivität zwischen 83 und 99%. Die positive und negative LR lag bei 44,6 bzw. 0,10. Die Spezifität des MRTs der SI-Gelenke bei Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz schwankte zwischen 94 und 99%, die Sensitivität lag niedriger bei 48 bis 52%. Die positive und negative LR lag bei 46,0 bzw. 0,50. Die Autoren fanden, dass die zusätzliche Beurteilung und Miteinbeziehung von Erosionen in den Gesamtscore zusätzlich zum alleinigen Knochenmarködem die diagnostische Aussage erhöhen kann. Durch Hinzunahme der Erosionen konnten sie die Sensitivität von 67 % auf 81 % steigern bei gleichbleibender hoher Spezifität (von 88%). Zusätzlich erhöhte das Nebeneinander von akuten entzündlichen Veränderungen und bereits strukturellen Veränderungen als Folge früherer Entzündungen die diagnostische Sicherheit der MRT der SI-Gelenke [157].

6.1.2.1.2. Indikation zur MRT der SI-Gelenke

Erstdiagnostik: Bei einem Verdacht auf eine axiale SpA und unauffälligem Röntgenbild der SI-Gelenke sollte zunächst eine MRT-Untersuchung der SI-Gelenke mit Entzündungssequenz durchgeführt werden, unabhängig von der Lokalisation des Rückenschmerzes. In den Studien wird über eine Häufigkeit eines positiven MRT-Befundes bei Patienten mit einem Verdacht auf SpA zwischen 26- 85% berichtet [2], [108]. Es liegt keine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der akuten Entzündung und klinischen Parametern vor. Das Vorhandensein eines Knochenmarködems korrelierte nicht mit der Einnahme von NSAR [153]. Das Ausmaß der Entzündung in den SI-Gelenken ist bei HLA-B27 positiven Patienten größer [153], [158]. In einer britischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz die Kombination von HLA-B27 mit einer ausgeprägten

Sakroiliitis eine hohe Spezifität für die Entwicklung einer AS aufwies (positive LR 8,0, Spezifität 92%) [159]. Bei Patienten mit gering ausgeprägter Sakroiliitis lag unabhängig vom HLA-B27 Status eine geringe Wahrscheinlichkeit vor, eine AS zu entwickeln.

Im Verlauf: In der Literatur werden nur wenige Studien mit Verlaufsuntersuchungen der MRT der SI-Gelenke sowohl bei axialer SpA als auch bei AS Patienten vorgestellt [153], [154], [158]. Es kann keine sichere Aussage darüber getroffen werden, wie sich im MRT nachweisbare Veränderungen in den SI-Gelenken im zeitlichen Verlauf verhalten. In einer dänischen nicht-analytischen Beobachtungsstudie bei Patienten mit axialer SpA, die die ESSG-Kriterien erfüllten, nahmen die Veränderungen insbesondere der chronischen SIG-Veränderungen über den beobachteten Zeitraum (im Mittel Folgeuntersuchung nach 51 Monate) zu; allerdings wurde keine Aussage über mögliche Begleittherapien gemacht [158]. Innerhalb des 2-jährigen Beobachtungszeitraumes entwickelten 61% der Patienten eine AS. Diese Progressionsrate ist als hoch bzw. erhöht einzuschätzen. In einer britischen nicht-analytischen Beobachtungsstudie zeigte sich bei Patienten mit entzündlichen Rückenschmerzen (90% erfüllten ESSG-Kriterien) eine geringe Abnahme des Knochenmarködems über den beobachteten Zeitraum von 12 Monaten. Die Patienten hatten in der Mehrzahl eine NSAR Therapie erhalten, 20% der Patienten waren neu auf Sulfasalazin eingestellt worden [153]. In beiden Studien waren das Auftreten und das Ausmaß der Entzündung bei HLA-B27 positiven Patienten größer.

6.1.2.1.3. Differenzialdiagnose der Sakroiliitis

In die Betrachtung müssen septische Sakroiliitiden, (Insuffizienz)frakturen. Knochentumoren oder eher degenerative Veränderungen wie bei Osteitis condensans ilii (Hyperostosis triangularis) mit einfließen. SpA-typische Veränderungen finden sich in der Regel innerhalb der anatomischen Grenzen und sind auf den Knochen und die SI-Gelenke limitiert.

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
6-4	Bei Patienten mit dem Verdacht auf eine axiale Spondyloarthritis und unauffälligem Röntgenbild der SI-Gelenke soll eine MRT-Untersuchung der SI-Gelenke mit Entzündungssequenz (STIR und/oder T1 nach Kontrastmittelgabe) durchgeführt werden.	A	2b/3b

Kommentar zu Empfehlung 6-4: Die Empfehlung wurde aufgrund der konsistenten Studienlage von einer „B“ auf eine „A“ Empfehlung hochgestuft. Da ein unabhängiger Referenzstandard für eine Diagnosestudie Level 1 fehlt, wird eine andere Studienqualität nicht möglich sein.

In den Studien, die Aussagen zu Sensitivität und Spezifität der MRT bei SpA machen, ist bei ansonsten fehlendem ‚Goldstandard‘ als Vergleichsmethode die Bestätigung der Diagnose durch einen Rheumatologen als Goldstandard mit den MRT-Ergebnissen verglichen worden. Daher wird die Evidenz nach den Oxford-Kriterien mit 1B bewertet, sofern die anderen Studiencharakteristika auf eine gute Methodik hinweisen.

6.1.2.2. MRT der Wirbelsäule

Die MRT-Untersuchung der Wirbelsäule erfasst unterschiedliche Pathologien in verschiedenen bei AS betroffenen Wirbelsäulenstrukturen wie den Wirbelkörpern, den Bandscheiben und den Ligamenten und Sehnenansätzen in axialen, sagittalen und coronaren Schnittbildern. Dabei werden in der täglichen Praxis die sagittalen Schnittbilder als wichtig angesehen. Wie auch in den SI-Gelenken wird bei der Erfassung pathologischer Veränderungen in der Wirbelsäule bei Patienten mit SpA zwischen entzündlichen und strukturellen/chronischen Veränderungen unterschieden. Die Veränderungen treten in allen Regionen der Wirbelsäule auf; die untere BWS ist jedoch bevorzugt sowohl von entzündlichen (45-75%) als auch von chronischen Veränderungen (60%) betroffen [160], [161].

Die in der Wirbelsäule am häufigsten vorkommenden pathologischen Veränderungen sind die Spondylitis anterior und posterior, die (abakterielle) Spondylodiszitis

(Andersson-Läsion) und die Arthritis/Enthesitis der Costovertebral- und Costotransversalgelenke sowie der Zygoapophysealgelenke [161]. Eine pathologische Signalanhebung (als Zeichen entzündlicher Veränderung) in den STIR oder T1/Gd Sequenzen, interpretiert als Knochenmarködem oder Osteitis, entspricht in histopathologisch untersuchten Zygoapophysealgelenken von AS-Patienten dem Befund entzündlicher Zellinfiltrate [162]. Allerdings zeigte diese Studie auch, dass die MRT nicht immer sensitiv genug ist, Bereiche mit geringer Entzündungsaktivität in der Wirbelsäule sichtbar zu machen.

Entzündliche Veränderungen finden sich besonders häufig an den Wirbelkörperenden – die sogenannte Spondylitis anterior und posterior. Solche entzündlichen Läsionen repräsentieren das Vorliegen eines Knochenmarködems bzw. einer Osteitis, sie können als Zeichen einer Enthesitis angesehen werden [163]. Nachdem in der Vergangenheit überwiegend die anterioren Anteile der Wirbelkörperenden im Fokus standen, zeigen neuere Studien, dass die posterioren Anteile genauso häufig betroffen sind [164], [165]. Wenn sich die entzündlichen Areale im posterioren Anteil der Wirbelsäule (also Fazettengelenke und Costovertebralgelenke) befinden, ist die diagnostische Aussagekraft hoch (LR 14.5) [165].

Entzündliche Veränderungen, welche die Wirbelkörperenden und die Bandscheiben betreffen, werden (abakterielle) Spondylodiszitis oder Andersson-Läsion genannt [166]. Solche Veränderungen kommen zwar bei weniger als 10% der Patienten mit AS vor, bieten jedoch differenzialdiagnostische Schwierigkeiten [167]. In der STIR-Sequenz zeigen sie sich als hyperintenses Signal in der Bandscheibe und in einer oder beiden angrenzenden Wirbelkörpern. In der Differentialdiagnose muss auch an bakterielle Ursachen wie z.B. Tuberkulose oder an mechanische Ursachen wie der erosiven Osteochondrosis intervertebralis gedacht werden.

Der Stellenwert chronischer Veränderungen in der Wirbelsäule wie Erosionen, Fettablagerungen und Syndesmophyten oder Ankylose ist bei Patienten mit axialer SpA nicht gut untersucht. Es gibt lediglich eine (retrospektive) Studie, die Aussagen zum diagnostischen Nutzen chronischer Veränderungen in der WS macht [168]. 31% der Patienten mit früher SpA wiesen in dieser Kohorte chronische Veränderungen im Sinne einer Romanus-Läsion mit fettiger Degeneration auf. Die Mehrheit der Läsionen waren

in der BWS zu finden (60%). In der Erfassung chronischer Veränderungen ist die MRT den konventionellen Röntgenbildern nicht überlegen [169].

Für die Erfassung entzündlicher Veränderungen der Wirbelsäule sind 3 verschiedene Scores entwickelt worden [170], [171], [172], [173]. Da die Erfassung chronischer Läsionen schwieriger ist, gibt es lediglich Vorschläge für eine Quantifizierung [169]. Alle 3 Methoden zur Analyse von entzündlichen Veränderungen sind sowohl als zuverlässig und übertragbar als auch als sensitiv gegenüber Veränderung unter Therapie geprüft worden [174]. Auf Grundlage der Daten kann keine Methode priorisiert werden. Da die Scores im klinischen Alltag keine Rolle spielen, werden sie hier nicht gesondert aufgeführt.

Die Korrelation zwischen dem Ausmaß entzündlicher Läsionen im MRT und der klinischen Krankheitsaktivität ist relativ niedrig [49, 175, 176]. Daher sollen häufige Wiederholungen von MRT-Untersuchungen vermieden werden – das gilt vor allem, wenn bereits negative Befunde vorliegen.

Es gibt nur wenig Übereinstimmung zwischen dem Ausmaß chronischer Veränderungen im MRT und dem Ausmaß struktureller Veränderungen im konventionellen Röntgenbild [169] [177]. Dies beruht hauptsächlich auf der Tatsache, dass Syndesmophyten in der MRT nur schwer zu erkennen sind und andererseits im MRT sichtbare Fettablagerungen nicht im konventionellen Röntgenbild dargestellt werden.

6.1.2.2.1 Diagnostischer Nutzen der MRT der Wirbelsäule:

Für den Nachweis entzündlicher Areale in eine MRT der Wirbelsäule ist ein zusätzlicher diagnostischer Nutzen anzunehmen. Je mehr entzündete Areale in der Wirbelsäule vorliegen, umso höher ist die diagnostische Aussagekraft. In einer prospektiven, Studie, die nach Geschlecht und Alter gematcht war, zeigte sich eine Sensitivität des MRTs der Wirbelsäule bei AS Patienten von 69% und eine Spezifität von 94% mit einer positiven LR von 12.0 [144]. . In der Gruppe der Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz lag die Sensitivität bei 32%, die Spezifität bei 96% und die positive LR bei 8.0. In dieser Studie fand sich bei 26% (9/35) gesunden Individuen mindestens eine entzündliche Läsion, allerdings bei nur 5% (2/35) mehr als 2 entzündliche Läsionen. Zeigten die

entzündlichen Areale noch ein besonders intensives hyperintenses Signal und handelte es sich um jüngere Patienten, sind diese Befunde wegweisend für die Diagnose einer axialen SpA [159].

Der diagnostische Nutzen chronischer Veränderungen ist im Vergleich zum diagnostischen Nutzen entzündlicher Areale geringer. Die diagnostische Aussagekraft von Fettläsionen an der Vorderkante der Wirbelkörper wird mit einer positiven LR von 4.7 angegeben [168].

Die ASAS/OMERACT MRT- Gruppe hat als Zeichen einer aktiven Entzündung in den SI-Gelenken folgende Pathologika definiert [178]:

- Veränderungen hinweisend auf entzündliche Läsionen:
 - Anteriore/posteriore Spondylitis
 - Spondylodiszitis
 - Arthritis der Kostovertebralgelenke
 - Arthritis der Zygoapophysealen Gelenke
 - Enthesitis der Bandstrukturen der Wirbelsäule
- Veränderungen hinweisend auf strukturelle Läsionen:
 - Fettige Degeneration
 - Erosionen
 - Syndesmophyten
 - Ankylose.

Gemäß diesem Konsensuspapier gelten die anteriore/posteriore Spondylitis und die fettige Degeneration als besonder charakteristische Veränderungen. Die Definition eines „positiven MRTs“ welches hinweisend auf eine spinale Manifestation der SpA ist, ist erfüllt, wenn an mehr als 3 Lokalisationen eine anteriore/posteriore Spondylitis vorliegt.

6.1.2.2.2 Indikation der MRT der Wirbelsäule

Bei Patienten mit Verdacht auf eine Wirbelsäulenbeteiligung im Rahmen der axiale SpA sollte eine MRT-Untersuchung der Wirbelsäule mit Entzündungssequenz durchgeführt werden. Die MRT der Wirbelsäule ist die zentrale Untersuchungsmethode für die Feststellung der Lokalisation und des Ausmaßes entzündlicher Veränderungen, insbesondere im Bereich der Wirbelkörper, aber auch der angrenzenden Strukturen.

Neben der Möglichkeit der Lokalisation entzündlicher Areale, kann das Ausmaß der Entzündung zur Vorhersage eines therapeutischen Ansprechens genutzt werden. Besteht eine ausgedehnte Entzündung in der Wirbelsäule, spricht dies für eine gute Ansprechwahrscheinlichkeit auf eine TNF-Blocker Therapie [179]. Das Ausmaß der Entzündung (auch CRP) und die (Kürze der) Krankheitsdauer waren statistisch signifikante Prädiktoren für ein mindestens 50%iges Ansprechen auf eine TNF-Blocker Therapie in Woche 12 der Behandlung. Unter einer TNF-Blocker Therapie kann schon nach 6 Wochen eine Verbesserung der Wirbelsäulenentzündung nachgewiesen werden [180], [181], [182], [183]. Es hat sich jedoch gezeigt, dass entzündliche Veränderungen in der Wirbelsäule trotz TNF-Blocker Therapie oft nicht vollständig verschwinden. Bei ca. 30-40% der Patienten mit AS verbleiben entzündliche Restzustände [183]. In der klinischen Routine ist eine Kontrolle der entzündeten Areale mittels MRT wegen fehlender Konsequenzen zum jetzigen Zeitpunkt als nicht sinnvoll zu erachten.

Ein positiver Einfluss einer NSAR-Therapie auf die entzündlichen Läsionen in der WS ist bisher nicht nachgewiesen. Es gibt eine kleine offene Studie über 6 Wochen mit Etoricoxib, welche eine MRT Messung der Wirbelsäule in Woche 0 und 6 umfasst (allerdings ohne Kontrollgruppe) [184]. Innerhalb dieser kurzen Zeit hatten sich keine Veränderungen in den entzündlichen Arealen der Wirbelsäule dargestellt. Diese Patienten waren jedoch schon klinisch NSAR-Versager bei Studieneinschluss.

Bei Patienten mit Verdacht auf eine Wirbelfraktur sollte unverzüglich eine entsprechende Bildgebung veranlasst werden. Dies kann neben einer MRT Untersuchung der Wirbelsäule auch eine Röntgendarstellung bzw. Computertomografie des entsprechenden Wirbelsäulenabschnittes umfassen. Die entsprechenden Details werden im Kapitel 3.1.1.4. und 8.6.3. dargestellt.

6.1.2.2.3. Differentialdiagnose

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen pathologischer MRT-Befunde gehören im Bereich der Wirbelsäule physiologisch vorkommende kleine dorsoventral verlaufende Gefäße und Hämangiome. Blutgefäße können vor allem dorsalseitig der Wirbelkörper gefunden werden und ein hyperintensives Signal in STIR oder T1/Gd aufweisen.

Hämangiome unterscheiden sich von entzündlichen Läsionen hauptsächlich durch ihre Form und Lage (rund, gut abgegrenzt, in der Mitte des Wirbelkörpers).

Insgesamt gibt es wenige Daten zur Spezifität unterschiedlicher MRT-Läsionen im Rahmen der Differentialdiagnose zwischen SpA und anderen Erkrankungen des Achsenskeletts. Im Bereich der Wirbelsäule können die im Röntgenbild als Andersson-Läsionen bezeichnete Auffälligkeiten im Frühstadium leicht mit Modic-I-Läsionen verwechselt werden. In ähnlicher Weise können ältere Andersson-Läsionen mit Modic-II-Läsionen verwechselt werden. Weiterhin gibt es bisher keine systematischen Untersuchungen über die Differenzierung zwischen aktivierter Facettengelenksarthrose bei degenerativen Wirbelsäulenbeschwerden und dem entzündlichen Befall dieser Gelenke bei Patienten mit axialer SpA. Das bedeutet, dass eine rein morphologische Differenzierung zwischen unterschiedlichen Diagnosen ohne Berücksichtigung der klinischen Symptome (aktuell und auch anamnestisch) anhand der MRT-Befunde allein oft nicht möglich ist.

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
6-5	Bei Patienten mit gesicherter axialer SpA soll Beschwerdeorientiert eine MRT-Untersuchung des Achsenskeletts mit Entzündungssequenz zum Nachweis entzündlicher Veränderungen in der Wirbelsäule durchgeführt werden, da dies therapeutische Konsequenzen haben kann.	A	2b/3b

Kommentar zu Empfehlung 6-5: Die Empfehlung wurde aufgrund der konsistenten Studienlage von einer „B“ auf eine „A“ Empfehlung hochgestuft. Da ein unabhängiger Referenzstandard für eine Diagnosestudie Level 1 fehlt, wird eine andere Studienqualität nicht möglich sein.

6.1.3. Sonografie

Die Sonographie erlaubt die bildgebende Diagnostik entzündlicher Veränderungen am peripheren Skelettsystem und kann mit akzeptabler Sensitivität sowohl eine Arthritis als auch eine Enthesitis nachweisen. Allerdings ist die diskriminative Fähigkeit des

Ultraschalls gerade bei Fersenschmerzen gering, da häufig positive Befunden auch bei Patienten ohne SpA vorkommen [185].

Zur Diagnostik der Arthritis sind viele kontrollierte Studien bei Patienten mit RA durchgeführt worden. Bei Patienten mit SpA gibt es keine Studien, die den diagnostischen Nutzen der Sonografie bei peripherer Arthritis untersuchen. Klinisch ist bei V.a. eine periphere Arthritis die Durchführung einer Arthrosonografie hilfreich zur Abklärung, ob ein Erguß oder eine Synovialitis detektiert werden kann. Auch bei unklaren Gelenkbeschwerden, insbesondere bei Patienten mit Hüftschmerzen, kann die Durchführung einer Arthrosonografie wertvolle Hinweise für die Genese der Beschwerden erbringen (z.B. Nachweis einer Arthritis oder Bursitis).

Für die Wirbelsäule können mittels Sonografie kaum Aussagen getroffen werden. In kleinen Studien wurden kürzlich SI-Gelenke bewertet [186], [187]. Da bislang nur wenige Patienten unter kontrollierten Bedingungen untersucht worden sind, erfolgt hier noch keine Bewertung dieser neuen Methode.

Die Sonographie ist hilfreich im Aufdecken einer enthesialen Beteiligung bei SpA-Patienten und sensitiver als die klinische Untersuchung [20], [188]. Die Sensitivität der Sonographie wird bei Patienten mit SpA zwischen 55.7 und 76.5% angegeben und die Spezifität zwischen 81.3 und 89.5 % [189], [190]. Die Hypervaskularisation im Bereich von Sehnenansätzen mittels Power-Doppler-Signal von mindestens einem Sehnenansatz hat die höchste diagnostische Aussagekraft (positive LR 4.1 (OR 14.1, $p < 0,0001$), negative LR 0.2 [189], [191].

Nr.	Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad	Evidenz
6-6	Bei Patienten mit Verdacht auf eine periphere Enthesitis sollte eine Sonographie oder eine MRT der betroffenen Region durchgeführt werden.	B	3b
6-7	Bei Verdacht auf eine periphere Arthritis sollte eine Arthrosonografie zur weiteren Abklärung durchgeführt werden.	KKP	

6.1.4. Szintigrafie

Der diagnostische Nutzen einer Szintigrafie ist bei Patienten mit axialer SpA gering [192], [193]. Die Sensitivität wurde für Patienten mit AS mit 51.8% und für Patienten mit

möglicher Sakroiliitis mit 49.4% angegeben. Die Spezifität lag für eine beidseitige Sakroiliitis bei 57.7 %, für einseitige Sakroiliitis bei 92.8 %, und insgesamt für Sakroiliitis (ein- oder beidseitig) bei 50.5 %. Somit war die positive LR der Szintigraphie für Sakroiliitis nur 1.3.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
6-8	Bei Patienten mit V.a. axiale SpA sollte die Szintigrafie zur Diagnoseabklärung <u>nicht</u> eingesetzt werden.	B	2a

6.1.5. Computertomographie:

Die Computertomographie (CT) kann zur Beurteilung von strukturellen Veränderungen in den SI-Gelenken eingesetzt werden. Eine KM-Applikation ist in der Regel nicht erforderlich. In Kohorten mit definitiver AS wird die Sensitivität der CT zur Darstellung von post-entzündlichen Strukturveränderungen bei Sakroiliitis mit 90% angegeben [23]. Die CT ist besonders sensitiv für die Detektion von Erosionen, Ankylose und Fusionen. In Kohorten mit V.a. eine axiale SpA wird die Sensitivität allerdings nur mit 49% angegeben, bei allerdings hoher Spezifität zwischen 73 und 96% (je nach untersuchter Vergleichsgruppe (Kontrollen oder mechanischer Rückenschmerz) [23], [194]. Die gegenüber konventionellen Röntgenuntersuchungen höhere Strahlenexposition sollte bei der Indikationsstellung mit berücksichtigt werden. Eine kleine kontrollierte Studie zum PET/CT läßt keine Aussagen hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft zu[195].

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
6-9	In Ausnahmefällen kann zum Nachweis von Fusionen und Erosionen eine CT Untersuchung der SI-Gelenke indiziert sein.	0	2b

Kommentar: Herabstufung des Empfehlungsgrades von „B“ auf „0“ herabgestuft, da nur eine schmale Datenlage vorliegt.

6.2. Laborparameter

Der Stellenwert von HLA-B27 wird ausführlich im Kapitel 5.2.2.1. behandelt, da der Parameter ausschließlich bei der Diagnosestellung eine Rolle spielt und nicht zur Verlaufsuntersuchung herangezogen wird.

6.2.1. Entzündungsparameter

Nur ca. 40 – 60% der Patienten mit axialer SpA weisen im Verlaufe ihrer Erkrankung erhöhte CRP-Werte auf [48], [196], [120], [197]. Patienten mit einer AS haben tendenziell höhere CRP- und BSG-Werte als Patienten mit nr-axSpA [48]. Der Nachweis von strukturellen Veränderungen in den SI-Gelenken im konventionellen Röntgenbild ist bei Patienten mit erhöhten CRP-Werten häufiger (adjustierte OR 1.85, 95% CI 0.96–3.56 ($p=0.066$)) [48]. In der deutschen Inzeptionskohorte konnte gezeigt werden, dass initial erhöhte CRP-Werte bei Patienten mit axSpA das Risiko einer Röntgenprogression erhöhen [131], [198], [199].

In einer Meta-Analyse wurde die klinische Relevanz von verschiedenen CRP-Werten bei Patienten mit AS untersucht. Die Höhe des CRP korrelierte schwach positiv mit männlichem Geschlecht, Krankheitsaktivität (gemessen mit BASDAI) und Funktion (gemessen mit BASFI), alle $p<0.0001$ [197]. Mit einem hochsensitiven Standard (hs-CRP) gemessene CRP-Werte korrelieren allerdings besser mit klinischen Parametern für Krankheitsaktivität [200]. Bei AS-Patienten wurde in dieser Studie eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des CRP und nächtlichen Rückenschmerzen ($\rho = 0.3$, $p=0.012$) und bei nr-axSpA Patienten eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des CRP und Druckschmerz bei Patienten mit Enthesitis gefunden ($\rho = 0.2$, $p=0.031$). Die Relevanz des hochsensitiven CRP für die tägliche Praxis ist gegenwärtig noch unklar. Bei Patienten mit axSpA kann trotz normaler CRP-Werte gleichwohl eine aktive Erkrankung vorliegen – in diesen Fällen ist dann eine Bildgebung zielführender. In der oben zitierten Studie lag ein Trend für stärkere Schmerzen, mehr Steifigkeit und funktionelle Einbußen vor, wenn bei negativem CRP hohe hs-CRP-Konzentrationen vorlagen.

Zu beachten ist, dass die Höhe der CRP-Werte durch medikamentöse Therapie beeinflussbar ist. Sowohl NSAR als auch, deutlich stärker, TNF-Blocker führen zu einer

Senkung des CRP. Der Effekt der NSAR auf die Höhe des CRPs ist bei Patienten mit erhöhtem CRP stärker ausgeprägt. Das Ansprechen auf eine Therapie mit TNF-Blockern ist bei Patienten mit erhöhten CRP-Werten höher als bei Patienten mit normalen Werten (OR 2.8, 95% CI 1.3–5.7, adjustiert auf Alter und Geschlecht) [201].

Die Wertigkeit der BSG wurde bei Patienten mit SpA bisher nur in wenigen Studien untersucht. Die Studien zur Wertigkeit von BSG und CRP für die Patientenselektion und zur Überwachung von Patienten unter Therapie mit TNF-Blockern konnten keinen Vorteil für die Bestimmung der BSG gegenüber dem CRP nachweisen [201].

Es fehlen Studien, die untersuchen, wie häufig Entzündungsparameter bei Patienten mit axialer SpA bestimmt werden sollen. Die Häufigkeit der Untersuchung wird daher auf individueller Basis gewählt, in Abhängigkeit von Symptomen, allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten und von der Medikation.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
6-10	Zur Erfassung und Überprüfung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit axialer SpA sollten CRP und/oder BSG bestimmt werden, da dies mögliche therapeutische Konsequenzen hat. Grundsätzlich ist aber die geringe Korrelation zwischen klinischen Parametern und Höhe der Entzündungsparameter zu beachten.	B	2b

Kommentar: Es gibt keine Studien, die überprüfen mit welcher Methode (Labor/MRT) die Krankheitsaktivität erfasst werden sollte.

7. Krankheitsaktivität und Prognose der SpA

Schlüsselfrage 5: Welche Fragen oder Maßnahmen eignen sich am besten zur Selektion von Patienten zur intensiveren Diagnostik/möglichen Überweisung?

Da sich die Leitlinie sowohl an Ärzte der hausärztlichen Versorgung als auch an Rheumatologen richtet, stehen zur Beantwortung dieser Schlüsselfrage für den einzelnen Arzt jeweils andere Aspekte im Fokus. So sind z.B. Patienten mit hoher Krankheitsaktivität Kandidaten für eine intensivere Diagnostik und Überwachung - daher

wird die Erfassung und Messbarkeit der Krankheitsaktivität in diesem Kapitel näher erläutert werden. Die Erläuterung der diagnostischen Maßnahmen findet sich im Kapitel 6.1. und 6.2. Zur Abschätzung des Risikos, einen schweren Krankheitsverlauf zu erleiden, eignen sich Prognosefaktoren, die (und deren Wertigkeit) im zweiten Abschnitt dieses Kapitels vorgestellt werden.

Die Schlüsselfrage impliziert, dass auf das Stadium bzw. auf die Schwere der Erkrankung eingegangen werden soll. Allerdings ist hierbei grundsätzlich zu beachten, dass es keine internationale Übereinstimmung hinsichtlich einer Definition für die Schwere der Erkrankung („severity“) bei Patienten mit axialer SpA gibt.

7.1. Krankheitsaktivität

Mit dem Begriff Krankheitsaktivität wird das Ausmaß der entzündlichen Aktivität beschrieben. Das Ausmaß der entzündlichen Aktivität kann grundsätzlich sowohl durch die klinische Untersuchung als auch durch Laborparameter oder durch Bildgebung evaluiert werden. Zur Erfassung der Krankheitsaktivität stehen neben Ergebnissen der klinischen Untersuchung, der Bildgebung und der Labordiagnostik zwei validierte Messinstrumente zur Verfügung: zum Einen der vom Patienten selbst auszufüllende BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) und zum anderen der neuentwickelte ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), der auf einigen BASDAI-Fragen beruht und das CRP einschließt [40],[202].

7.1.1. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Der BASDAI gehört zu den Bath Indizes (siehe Kapitel 3.1.2.2.1.). Der BASDAI erfasst die Krankheitsaktivität der Patienten, in dem diese 6 Fragen nach Müdigkeit, Rückenschmerzen, Schmerzen in peripheren Gelenken und nach Morgensteifigkeit auf einer numerischen Ratingskala zwischen 0 und 10 beantworten [40], [203]. Der BASDAI hat einen Wert zwischen 0 (niedrige Krankheitsaktivität) und 10 (hohe Krankheitsaktivität). Die Übereinstimmung des Messinstrumentes zwischen verschiedenen Anwendern liegt zwischen 0.87 und 0.94 und ist damit ausreichend hoch. Eine klinisch wichtige Verbesserung (MCID=minimum clinically important difference) ist mit 1.0 schmal [204]. Zur Abgrenzung hoher und niedriger Krankheitsaktivität wurde willkürlich vor Jahren ein BASDAI von 4 festgelegt [205]. In der klinischen Anwendung

ist die hohe intraindividuelle Variabilität des BASDAI-Summenscores zu berücksichtigen [206]. Nur ca. 30% der Patienten mit AS haben auch eine periphere Arthritis (BASDAI Frage 3) bzw. Enthesitis (BASDAI-Frage 4). Die Evaluation einer mini-BASDAI Version, bei der die Fragen 3 und 4 den Patienten nicht gestellt wurde, bot jedoch keine Vorteile gegenüber der herkömmlichen Version [207]. Die BASDAI Summenwerte korrelieren gut mit Schmerzen und Steifigkeit [207].

7.1.2. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

Der ASDAS wurde in Analogie zum DAS-28 der rheumatoiden Arthritis entwickelt - ein „zusammengesetztes Instrument, welches auf 3 von 6 BASDAI Fragen (BASDAI 2 Rückenschmerz, BASDAI 3 Gelenkschwellung, BASDAI 6 Dauer Morgensteifigkeit) sowie dem CRP und dem Patientenglobalurteil besteht [202]. Der ASDAS kann Werte zwischen 0 und 10 annehmen. Die Schwellenwerte wurden auf Datenbasis und per Expertenkonsensus definiert mit: <1.3 = inaktive Erkrankung, $1.3- 2.0$ = moderate, $2.1- 3.4$ = hohe und ≥ 3.5 = sehr hohe Krankheitsaktivität [208]. Eine klinisch wichtige Verbesserung (MCID) wurde mit ≥ 1.1 Punkten festgelegt, eine bedeutende Verbesserung (major improvement) mit ≥ 2.0 Punkten [208]. Mit Anwendung des ASDAS kann gut zwischen hoher und niedriger Krankheitsaktivität differenziert werden [209], [210], [211].

7.2. Prognosefaktoren:

Eine Vielzahl von Prognosefaktoren, die zu einem ungünstigen Verlauf führen könnten, sind für Patienten mit AS identifiziert worden. Allerdings wurden diese Faktoren überwiegend in retrospektiven Studien bzw. in Kohortenanalysen gefunden. Faktoren, die für eine stärkere radiologische Progression verantwortlich zu sein scheinen, werden im Kapitel 6.1 erläutert. Des Weiteren wird im Kapitel 10 die Bedeutung des Rauchens als Prognosefaktor im Detail erläutert.

Prognostisch ungünstige Faktoren bei Patienten mit AS sind [134], [212], [213], [214], [215], [131, 216], [217], [43]:

1. männliches Geschlecht
2. Syndesmophyten bei der Erstvorstellung
3. früher Beginn und lange Krankheitsdauer

4. Hüftgelenksbeteiligung
5. erhöhtes CRP
6. radiologische SI-Gelenk-Veränderungen in den ersten 2 Jahren
7. erhebliche Sakroiliitis in der MRT bei der Erstvorstellung.

Darüber hinaus sind Einschränkungen der körperlichen Funktionsfähigkeit durch körperlich belastende Arbeit, durch die Anzahl an Komorbiditäten und durch die Erkrankungsdauer möglich [43]. Die Durchführung regelmäßiger Bewegungsübungen sowie eine gute soziale Unterstützung führt offenbar zu einer besseren körperlichen Funktionsfähigkeit [216].

Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren sollten adäquat überwacht werden, um die Therapie dem Krankheitsverlauf anpassen zu können. Generelle Empfehlungen sind hier nicht möglich, da nicht nachgewiesen worden ist, dass eine engmaschige Überwachung in Kenntnis der schlechten Prognosefaktoren das Outcome verbessert. Die Überwachung der Erkrankung sollte deshalb in Abhängigkeit vom aktuellen klinischen Zustand des Patienten erfolgen und die Häufigkeit des Monitorings sollte individuell unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik, der Schweregrad der Erkrankung und der durchgeführten Behandlung erfolgen (siehe Kapitel 8.1).

8 Therapien

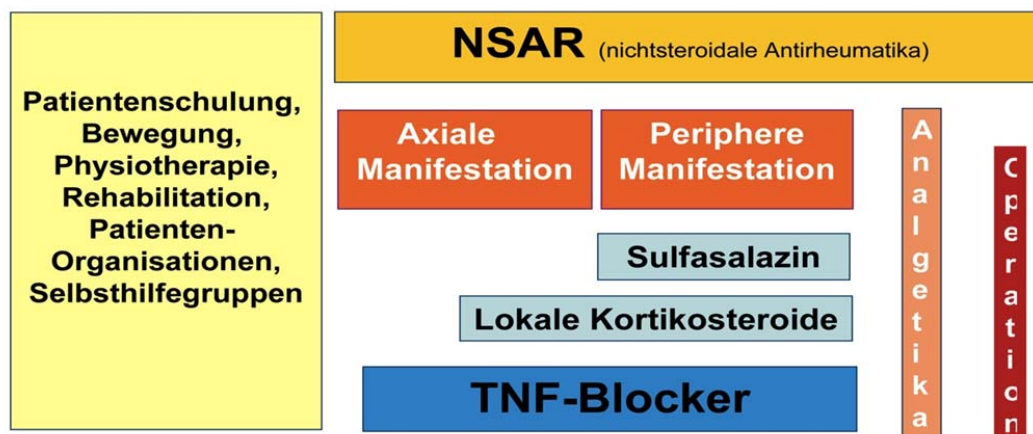
Die Behandlung von Patienten mit axSpA zeichnet sich durch ein multimodales Behandlungskonzept aus (siehe Abbildung 3). Dies umfasst neben Schulungsmaßnahmen (Kapitel 10.1) insbesondere die Kombination von nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Maßnahmen (Kapitel 8.3 und 8.4) [14]. Im Laufe der Erkrankung können invasive Maßnahmen wie Injektionen oder Operationen notwendig werden (Kapitel 8.6).

Die meisten Studien zu therapeutischen Optionen sind bei Patienten mit AS durchgeführt worden. Bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtgruppe der axialen SpA muss daher diskutiert werden, ob sich dadurch der Empfehlungsgrad automatisch reduziert werden sollte. Dies wurde von der Leitliniengruppe verneint, da es keine überzeugenden Hinweise darauf gibt, dass die therapeutischen Optionen bei Patienten mit axSpA im Gegensatz zu AS Patienten schlechter wirken.

Nr	Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad	Evidenz
8-1	Das optimale Management für Patienten mit axialer SpA sollte eine Kombination aus nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Maßnahmen beinhalten.	B	1b
8-2	Das optimale Management von Patienten mit axialer SpA umfasst ggf auch operative Maßnahmen.	KKP	

Kommentar zu 8-1: Herabstufung der Empfehlung von Empfehlungsgrad „A“ auf „B“, da die Kombination der beiden Maßnahmen in den klinischen Studien nicht der primäre Endpunkt waren.

ASAS/EULAR Empfehlungen für die Behandlung der ankylosierenden Spondylitis



Zochling J et al. Ann Rheum Dis 2006;65:442-52 (mit Genehmigung)



Abbildung 3: ASAS / EULAR Empfehlung für die Behandlung der ankylosierenden Spondylitis (Publikation mit Genehmigung durch ASAS (www.asas-group.org))

8.1 Therapieziele

Schlüsselfrage 1: Welches sind die vorrangigen Therapieziele (z.B. Schmerzreduktion, Vermeidung radiologische Progression, Arbeitsfähigkeit, Funktionserhalt)?

Wichtige Ziele für Patienten mit SpA sind die Schmerzreduktion, der Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit, Reduktion der Steifigkeit, die Verhinderung struktureller Läsionen und der Erhalt der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit. Ein Teil dieser Ziele kann systematisch erfasst werden (Tabelle 9) [218].

Domäne	Instrument
Allgemeines Patientenurteil	Skala* für allgemeine Krankheitsaktivität in der vorhergehenden Woche
Entzündungsparameter	CRP, BSG
Ermüdbarkeit	BASDAI Frage 1 (Müdigkeit und Erschöpfung)
Körperliche Funktionsfähigkeit	BASFI
Periphere Gelenke und Sehnen	<ul style="list-style-type: none"> - Anzahl geschwollener Gelenke (44 Gelenke) - validierte Enthesitis Score (z.B. MASES, San Franzisko und Berlin)
Schmerz	Skala* für <ul style="list-style-type: none"> - nächtliche Schmerzen der Wirbelsäule in der vorhergehenden Woche wegen AS und - Schmerzen der Wirbelsäule letzte Woche (s.o.) wegen AS
Steifigkeit	Skala* für Dauer Morgensteifigkeit der Wirbelsäule in der vorhergehenden Woche
Wirbelsäulenbeweglichkeit	Thoraxexkursion <ul style="list-style-type: none"> - und modifizierter Schober - und Occiput-Wand-Abstand - und zervikale Rotation - und (laterale lumbale Flexion oder BASMI)

* Skala: NRS (numerische Rating Skala) oder VAS (visuelle Analog Skala).

Tabelle 9: Möglichkeiten der systematischen Erfassung von Therapiezielen

Die Verhinderung der radiologischen Progression ist ein wichtiges Ziel in der Rheumatologie, bei Patienten mit AS betrifft dies vor allem die Verhinderung von Knochenneubildung. Im Gegensatz zur RA konnte dies bei axialer SpA durch die zur Verfügung stehenden Therapien bisher noch nicht ganz überzeugend gezeigt werden.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
8-3	Die Therapie eines Patienten mit axialer SpA sollte immer wieder an den aktuellen Gesundheitszustand, die Auswirkungen der Behandlung und die vordefinierten Ziele angepasst werden (siehe Präambel 2.3).	KKP	

8.2. Therapiestrategie

Schlüsselfrage 19: Wie wirken sich die verschiedenen Facetten der Erkrankung auf die Therapiestrategie aus?

Es gibt keine Studien, die verschiedene Therapiestrategien miteinander vergleichen.

8.3. Nicht-pharmakologische Therapiemaßnahmen

Schlüsselfrage 12: Welche physiotherapeutischen und rehabilitativen Behandlungsmethoden erzielen die besten Ergebnisse und mit welcher Intensität?

Maßnahmen der Physiotherapie und im speziellen regelmäßige Bewegungstherapien stellen neben der gewöhnlich parallel laufenden medikamentösen Therapie eine wesentliche Säule im Behandlungskonzept der axialen SpA dar (Siehe Abbildung 3). Ziele der Bewegungstherapie sind nicht nur der Erhalt der körperlichen Beweglichkeit und die Verminderung der Steifheit, sondern auch die Schmerzreduktion, eine verbesserte Haltung, Koordination, Sturzprophylaxe und der Erhalt der funktionalen Gesundheit (siehe Kapitel 9). Dabei ist ein erklärtes Ziel der Therapie, an die Ressourcenpotenziale der Patienten anzuknüpfen. Es ist wichtig, den Patienten zu vermitteln, dass die Bewegungsübungen regelmäßig durchgeführt werden sollen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist es, den Patienten darauf hinzuweisen, dass Bewegung im Alltag ein essentieller Aspekt der Behandlung ist.

Da Studien nur bei Patienten mit AS durchgeführt worden sind, gibt es keine Grundlage für Empfehlungen für Patienten mit nr-axSpA. Zudem gibt es keine Untersuchungen zu der Frage, ob Patienten mit Steifigkeit wegen struktureller Veränderungen im Gegensatz zu Patienten mit vorwiegend entzündlichen Veränderungen von Maßnahmen der Physiotherapie profitieren. Im Analogieschluss ist davon auszugehen, dass regelmäßige Bewegungsübungen auch bei Patienten mit nr-axSpA sinnvoll sind.

Die Studienlage zu Bewegungstherapien ist auch bei AS, methodisch bedingt, eher spärlich. Bei vielen Studien fehlt eine Kontrollgruppe, oft ist die Studiendauer zu kurz und die Anzahl der Patienten zu gering und nicht selten fehlt ein definierter Endpunkt. Die Studien zeigen, dass physiotherapeutische und rehabilitative Maßnahmen kurz- und mittelfristig wirksam sind [219], [220]. Es ist schwierig, die Ergebnisse der einzelnen Studien direkt zu vergleichen, zumal die Art und Weise der Interventionen und die verwendeten Outcome-Parameter meist unterschiedlich ist.

8.3.1. Bewegungstherapie

8.3.1.1. Bewegungstherapie im Trockenen:

Für Patienten mit AS sind folgende Bewegungstherapien im Trockenen beschrieben worden: angeleitete Einzelkrankengymnastik, Eigenübungsprogramm im Rahmen der häuslichen Bewegungstherapie, angeleitete Gruppentherapien und kombinierte Therapien. Die Studien zeigen, dass häusliche Bewegungstherapie oder angeleitete Übungen besser sind als keine Therapie, dass angeleitete Gruppentherapien besser sind als häusliche Übungen und dass kombinierte Therapien mit Übungen im Wasser und Übungen auf dem Trockenen gefolgt von Gruppentherapien besser sind als alleinige Gruppentherapie [219]. Jedoch zeigen Versorgungsstudien, dass regelmäßige Bewegungstherapie nur von ca. einem Drittel der Patienten auch wirklich konsequent durchgeführt wird – unabhängig von einer begleitenden Therapie mit TNF-Blockern [221].

8.3.1.1.1. Eigenübungsprogramm im Rahmen der häuslichen Bewegungstherapie verglichen mit keiner Therapie

Die Mehrzahl der Studien zeigt eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit nach 2- 4 Monaten sowohl in der Behandlungs- als auch in der Kontrollgruppe [219, 222-225], [226]. Die regelmäßige Bewegungstherapie bestand aus angeleiteten Übungen durch Physiotherapeuten, die die Patienten in der Regel regelmäßig (Schwankung zwischen täglich bis zwei Mal wöchentlich) selbständig zu Hause durchführen sollten. Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die keine bestimmte Therapie, sondern lediglich ihre normale Aktivität durchgeführt haben. Im Widerspruch hierzu steht eine Studie, die keine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit

zeigte [227]. Ob regelmäßige Bewegungstherapie zu einer Verbesserung der pulmonalen Leistungsfähigkeit führen, lässt sich bisher nicht endgültig beantworten. In einer Studie wurde mittels einer experimentellen Methode (Global Postural Reeducation (GPR) Methode) eine Verbesserung der pulmonalen Funktionsparameter erreicht, während in einer anderen Studie keine Verbesserung festgestellt werden konnte [223], [225]. Die Diskrepanz kann jedoch auch auf die relativ kurze Beobachtungszeit (12 bzw. 8 Wochen) zurückzuführen sein.

Das aktuelle Cochrane-Review zur Physiotherapie bei AS kommt hinsichtlich der Physiotherapie bei AS zu ähnlichen Schlussfolgerungen [219, 228]-[229]. In drei Studien wurden eindeutige Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit festgestellt [228], [230], [229], aber nur in einer konnte gezeigt werden, dass auch die Schmerzen durch die Bewegungstherapie abnahmen [230]. In einer Studie wurde insbesondere eine Verbesserung der Thoraxbeweglichkeit und des Hinterkopf-Wand-Abstandes erzielt (Gewichtete mittlere Differenz 1.46; 95% CI 0.29 – 2.63) [229]. In einer weiteren Arbeit konnte die erreichte Funktionsverbesserung durch eine dauerhafte gering intensive Behandlung, bei der im Mittel nur 1.5 Visiten durch den Physiotherapeuten in 4 Monaten erforderlich waren, aufrecht erhalten werden [231].

8.3.1.1.2. Einzeltherapie verglichen mit Gruppentherapie

Eine Studie, die Effekte einer Gruppentherapie mit denjenigen von häuslichen Übungen verglich, fand in keiner Gruppe eine Verbesserung von körperlicher Funktionsfähigkeit und Schmerzen nach einer Therapie von 6 Wochen [232]. Für das allgemeine Gesundheitsgefühl der Patienten waren Bewegungstherapie in der Gruppe mit Maßnahmen physikalischer Therapie besser als eine Individualtherapie [233]. Im Vergleich zu einem häuslich durchgeführten Eigenübungsprogramm zeigte sich in einer Studie nach einem 3-wöchigen Programm mit Bewegungstherapie in der Gruppe und Hydrotherapie eine kurzfristige Verbesserung der Schmerzen, dieser Effekt hielt aber nicht über 6 Monate hinaus an [234]. Eine andere randomisierte Studie zeigte keinen zusätzlichen Effekt einer solchen Intervention auf Schmerzen und Funktion [235]. Bewegungstherapie in der Gruppe wurde darüber hinaus als kosteneffektiv bewertet [236].

8.3.1.2. Bewegungstherapie im Wasser (Balneotherapie):

Studien, die Ergebnisse von Maßnahmen im Wasser berichten, werden häufig in Thermalbädern durchgeführt. Innerhalb der Studien gibt es für die Patienten häufig kombinierte Anwendungen mit aktiven Übungen in warmem Wasser und passiven Anwendungen wie Fangopackungen. Teilweise werden die Ergebnisse während eines stationären Rehabilitationsprogrammes erhoben, was die Analyse der einzelnen Effekte erschwert [227], [237], [238]. In 2 der 3 Studien erhielten die Patienten zusätzlich eine Therapie mit TNF-Blockern [227], [237]. In einer Studie verbesserte sich nur die Therapiegruppe an den drei Untersuchungszeitpunkten (T1 nach den Anwendungen, T2 nach 3 Monaten und T3 nach 6 Monaten) bezüglich der körperlichen Funktionsfähigkeit (gemessen mit BASFI). Die Krankheitsaktivität (gemessen mit BASDAI) war nach 6 Monaten aber in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich gegenüber Baseline. Ein Gruppenvergleich wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Dagegen besserten sich in einer anderen Studie nach 6 Monaten nicht der BASFI, sondern nur die Parameter für Lebensqualität (gemessen mit EuroQol-5D) [227]. In einer weiteren Studie wurde eine Therapie mit Stangerbädern in Kombination mit Bewegungstherapie über eine Periode von 3 Wochen mit einer Gruppe verglichen, die nur Bewegungstherapie über eine Periode von 3 Wochen durchgeführt hatten [238]. Hierbei zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung in BASFI und BASDAI, jedoch nicht im BASMI. Die Prüfung des Gruppenunterschieds zeigte eine stärkere Verbesserung für die kombinierte Therapiegruppe. In dem aktuellen Cochrane-Review zeigten die eingeschlossenen Studien keine Unterschiede zwischen der Balneotherapiegruppe und der Vergleichsgruppe, weder bei Beweglichkeit noch bei Schmerzen und Steifheit [239], [240], [219].

Nr	Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad	Evidenz
8-4	Patienten mit axialer SpA sollten zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung auf die Wichtigkeit von Bewegung im Alltag und regelmäßiger Bewegungstherapie hingewiesen werden.	B	1 / 2+
8-5	Bewegungsübungen, die zu Hause durchgeführt werden, sind zwar effektiv, aber nicht ausreichend. Angeleitete	B	1 / 2+

	Bewegungstherapien (als Trocken- oder Wasserübungen), individuell oder als Gruppe, sollten deshalb verordnet werden.		
8-6	Bewegungstherapien sollten zusätzlich zur medikamentösen Therapie (B) bzw interventionellen Therapie (KKP) verordnet werden, da sie zu einer weiteren Verbesserung der Beweglichkeit und der Funktionsfähigkeit im Alltag führen.	B	1 / 2+

Kommentar zu 8-4 bis 8-6: Die kontrollierten Studien ohne Randomisierung sind mehrheitlich über einen kurzen Zeitraum durchgeführt worden. Daher wurde der Empfehlungsgrad von „A“ auf „B“ herabgestuft. Die Aussagen beruhen auf Studien mit AS Patienten, so dass sich der Empfehlungsgrad mindert, wenn er auf die Gesamtgruppe der axialen SpA übertragen wird.

8.3.2. Manuelle Therapie

Manuelle Mobilisation kann zu einer verbesserten Körperhaltung und zu einer Zunahme der Wirbelsäulenbeweglichkeit führen (BWS-Expansion) [225]. In der Manuellen Medizin kommen als Behandlungstechniken Weichteiltechniken, Mobilisation, Manipulation und neuromuskuläre Therapie zur Anwendung. Aufgrund der Kraftimpulse mit hoher Geschwindigkeit und kleiner Amplitude stellt die Manipulation eine Besonderheit dar und sollte an der Wirbelsäule bei Patienten mit axialer SpA nicht eingesetzt werden. Die Mobilisationsbehandlung arbeitet über reflektorische Phänomene (passiv bzw. über muskuläre Beteiligung, Dehnungsfriktionen oder Lagerungstechniken). Ziel dieser Weichteiltechnik ist die Normalisierung der Funktion von Strukturen wie Gelenk/Muskel/Bänder, Verhindern des Anpassens an ungünstige Bewegungsabläufe sowie Beseitigung der muskulären Dysbalance. Die oben zitierte, kleine Studie (n= 34 Patienten mit AS) von Widberg et al. enthält keine Angaben zu vorbestehenden funktionellen Einbußen, die als Einschlusskriterium gewählt wurden. Insbesondere gibt es keine Angaben zu bereits bestehenden Strukturveränderungen. Der BASFI in der Erstuntersuchung lag bei 3.2 ± 1.75 , ein Schmerzlevel wird nicht angegeben. Die Studie zeigt eine Verbesserung der Körperhaltung und eine Verbesserung im BASMI, die sich nach einer 8-wöchiger Therapie zeigte. Außerhalb dieser Studie und einer Studie von

2005 gibt es lediglich Fallberichte zum Themenkreis der manuellen Medizin [241]. Diese beschränken sich auf manuelle Therapien am Achsenskelett und umfassen weitgehend Mobilisationstechniken und zielen weniger auf Manipulationen ab. Manipulationen am SI-Gelenk spielen lediglich in der frühen Erkrankungsphase eine Rolle.

Generell sollte ein erfahrener Therapeut die genannten Techniken durchführen. Es kann aufgrund der Datenlage keine Aussagen zur Selektion der Patienten, zur Häufigkeit der Verordnungen und zur Dauer der Maßnahme getroffen werden. Die zitierte Studie basiert auf einer Studiendauer von 8 Wochen.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
8-7	Manuelle Therapie (Mobilisation) kann durchgeführt werden, um eine Verbesserung der Wirbelsäulen-beweglichkeit und eine verbesserte Körperhaltung zu erreichen. Manipulationen an der Wirbelsäule sollten nicht durchgeführt werden (KKP).	0	2

Kommentar: Herabstufung des Empfehlungsgrades von „B“ auf „0“ herabgestuft, da nur eine schmale Datenlage vorliegt.

8.3.3. Hyperthermie/Kältetherapie:

Diese Verfahren sind in kleinen kontrollierten Studien untersucht worden. In einer niederländischen Studie mit 17 AS Patienten führte eine Therapie mit 2 Saunagängen (55°C) zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von 4 Wochen zu einer Reduktion der Steifheit und Schmerzen unmittelbar nach den Saunagängen [242]. Dieser Effekt bestand ebenfalls in der Kontrollgruppe mit RA Patienten, in beiden Gruppen hielten die Effekte aber nicht dauerhaft an. Eine milde Hyperthermie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe führt bei Patienten mit AS ohne Entzündungsschub zu signifikant niedrigeren Zytokinspiegeln 6 und 12 h nach einem Überwärmungsbad [243]. Die Ganzkörper-Kältetherapie wurde bezüglich der Schmerzreduktion von AS-Patienten in einer kleinen kontrollierten Studie als nicht effektiv angesehen [244].

8.3.4.. Elektrotherapie

Eine sehr begrenzte Anzahl an Studien nimmt zu elektrotherapeutischen Verfahren Stellung. Stangerbäder in Kombination mit Bewegungstherapie über 3 Wochen führten gegenüber der Gruppe mit Übungen ohne Stangerbäder bei deren Beendigung zu Verbesserungen von BASMI, BASFI, BASDAI und ASQoL [238].

Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) im Vergleich zu einer simulierten TENS-Behandlung über 3 Wochen ergab im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie keine signifikante Kurzwirksamkeit hinsichtlich Schmerzen in der Behandlungsgruppe [245].

8.3.5. Ergotherapie

Ergotherapie kann dazu beitragen, dass bei Patienten mit AS die Krankheitsaktivität abnimmt und die körperliche Funktionsfähigkeit zunimmt, wenn die Patienten eine Schulung zu gelenkschonendem Verhalten und Selbstmanagement Methoden anwenden [246].

8.4. Medikamentöse Therapie

Schlüsselfrage 10: welche medikamentöse Therapie sollte zu welchem Zeitpunkt bei Patienten mit axialer SpA eingesetzt werden und für wie lange?

Das Ziel einer medikamentösen Therapie besteht in Schmerzreduktion, Verbesserung der Funktionsfähigkeit und der Steifheit sowie der Reduktion inflammatorischer Prozesse und in einer Hemmung der radiologischen Progression.

8.4.1. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) spielen in der Behandlung von Patienten mit axialer SpA eine zentrale Rolle. Für die AS liegt klare Evidenz vor, dass NSAR sowohl bei kurzfristiger als auch bei längerer Behandlungsdauer hinsichtlich der Linderung von Schmerzen und Steifigkeit an der Wirbelsäule und an peripheren Gelenken wirksam sind [247], [248], [249], [250], [251]. In den Studien wird über einen mittleren Rückgang der Schmerzen um 30 mm auf einer visuellen Analogskala (VAS) 0-100 mm berichtet. Die Besserung setzt in der Regel in den ersten 48 Stunden nach Einnahme der

Medikation ein. Die Mehrzahl der Patienten (70-80%) berichtet von einer guten bis sehr guten Besserung ihrer Symptome. Dieser Effekt ist unabhängig von der Gegenwart einer peripheren Arthritis. Patienten, die zusätzlich eine Synovitis hatten, zeigten aber weniger Besserung bei den Wirbelsäulenschmerzen [252]. Die Wirksamkeit der NSAR ist individuell unterschiedlich. In den Studien zeigte sich auf Gruppenebene eine höhere Wirksamkeit bei Gebrauch von höheren Dosen [253], [251]. Die Effektstärke für NSAR bezüglich „Schmerz“ wurden in einer Metaanalyse mit -1.07 SMD (standardisierte mittlere Differenz) (95%CI -1.55 , -0.58) angegeben [254]. In derselben Metaanalyse zeigte sich eine moderate Effektstärke bezüglich „körperlicher Funktionsfähigkeit“ mit -0.54 SMD (95%CI -0.67 , -0.42). Daten zu Patienten mit nr-axSpA gibt es nicht, so dass medikamentöse Empfehlungen für diese Patientengruppe nur im Analogieschluss möglich sind.

In den meisten randomisierten Studien über NSAR in der Behandlung von AS-Patienten werden verschiedene Substanzen miteinander verglichen. Bis jetzt gibt es hierbei allerdings keine klare Evidenz, dass ein NSAR besser ist als das andere. Bezüglich der Wirksamkeit der Medikation gibt es nach bisherigen Erkenntnissen keinen Unterschied zwischen traditionellen NSAR und Coxiben.

Die Datenlage bezüglich der optimalen Dauer der Medikation mit NSAR ist spärlich. Die Studien umfassen meist nur eine relativ kurze Studiendauer zwischen 6 und 12 Wochen, nur eine Studie ist in den letzten Jahren über einen Zeitraum von einem Jahr durchgeführt worden [251]. In einer offenen Befragung der Deutschen Vereinigung Morbus Bechterew (DVMB) gaben 71.4% Patienten an, dass sie mehr als 4 Jahre mit NSAR behandelt wurden [255].

Allerdings haben NSAR als Dauertherapie möglicherweise einen krankheitsmodifizierenden Effekt mit einer Reduktion der radiologischen Progression. In einer kürzlich durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit von einer kontinuierlichen Therapie mit Celecoxib im Vergleich zu einer Bedarfstherapie untersucht. Hierbei ergaben sich deutliche Anhaltspunkte, dass die kontinuierliche Therapie einen günstigeren Einfluss auf die Röntgenprogression an der Wirbelsäule nach 2 Jahren hatte [256]. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich nur bei Patienten mit erhöhtem CRP ein geringeres Fortschreiten der Röntgenprogression

[198]. Diese Ergebnisse konnten in einer Analyse der deutschen Inzeptionskohorte bestätigt werden [199].

Eine Wirkung von NSAR auf im MRT nachweisbare entzündliche Läsionen in der Wirbelsäule ist nicht nachgewiesen. In einer 6-wöchigen Studie mit Etoricoxib 90 mg/d bei Patienten mit aktiver AS traten nur geringfügige Änderungen der in der MRT sichtbaren entzündlichen Läsionen der Wirbelsäule auf - allerdings wurden hier auch nur relativ wenige Patienten eingeschlossen und vor allem solche, die klinisch auf NSAR nicht gut angesprochen hatten [184].

Ein geringer Einfluss einer NSAR-Therapie auf die Höhe von CRP und BSG ist nach Datenlage wahrscheinlich [253], [247], [197]. In einer gepoolten Analyse zeigte sich, dass die Änderung des CRP zwischen der NSAR- und der Plazebo-Gruppe unterschiedlich war und dass der Therapieeffekt umso höher lag, je höher das CRP bei Einschluss in die Studie mit 851 AS Patienten war [197]. In einer Metaanalyse zeigte sich allerdings kein sicherer Einfluss auf Akute Phase Proteine [254].

Die Anzahl der zu behandelnden Patienten, um eine Verbesserung zu erzielen (number needed to treat = NNT) ist für eine Therapie mit Coxiben oder konventionellen NSAR klein und bewegt sich zwischen 2 und 3 [257]. In dieser post-hoc Analyse einer Studie mit 4 Armen (Etoricoxib 90 mg, Etoricoxib 120 mg, Naproxen 1000 mg, Plazebo) errechnete sich zu Woche 6 eine NNT für eine mindestens 30%ige Verbesserung des BASDAI von 2.0, 2.0 und 2.7 in den aktiven Gruppenarmen.

Der Therapieerfolg von einem einzelnen NSAR-Präparat kann nach 1 - 2 Wochen bei einer Dosierung in Maximaldosis beurteilt werden [251], [253]. In den ASAS-Empfehlungen zur TNF-Blocker Therapie bei Patienten mit axialer SpA wird vor dem Beginn einer solchen Therapie eine Behandlung mit mindestens 2 NSAR über insgesamt 4 Wochen empfohlen [258].

In der klinischen Praxis wird der behandelnde Arzt bei Unwirksamkeit eines Medikamentes häufig einen Präparatewechsel vornehmen. Studien über die Wirksamkeit eines Wechsels fehlen vollständig. In der oben zitierten DVMB-Befragung gaben 20% der Patienten an, dass sie innerhalb des letzten Jahres vor Durchführung der Befragung mehr als ein NSAR Präparat verwendet haben [255].

Die Sicherheit von NSAR ist besonders wichtig, wenn man in Betracht zieht, dass diese Behandlungsform bei einem nicht geringen Teil der Patienten über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden muss. Die Studienlage hinsichtlich der Sicherheit von NSAR bei Patienten mit axSpA ist spärlich. Wenn überhaupt, liegen auch hierzu nur Studien für Patienten mit AS vor. In einer Studie wurde in den 3 Behandlungsgruppen (Diclofenac 75 mg 2 x tgl, Celecoxib 200 mg 1 x tgl, Celecoxib 200 mg 2 x tgl) über eine Rate von unerwünschten Wirkungen von 54.8% berichtet [253]. Die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen lag bei 20%. Die Rate an gastrointestinalen unerwünschten Wirkungen lag in der Diclofenac Gruppe (28.4%) signifikant höher als in der Celecoxib Gruppe (200 mg/d: 15%, 400 mg/d: 16.7%) (p=0.006). Allerdings liegen umfangreiche Sicherheitsdaten zur NSAR-Langzeittherapie bei anderen Erkrankungen wie RA und Osteoarthritis vor [259], [260], diese Patientengruppen sind allerdings im Mittel durchweg deutlich älter als Patienten mit axialer SpA. Aufgrund der guten Effektivität der NSAR-Therapie bei axSpA wird das Nutzen/Risiko-Verhältnis der NSAR bei dieser Indikation für insgesamt günstig gehalten [261].

Aufgrund des Sicherheitsprofils der NSAR-Präparate sollte die Dosierung und Dauer der Therapie kritisch fortwährend überprüft werden. Hierzu liegen DGRh-Empfehlungen zur Verordnung von NSAR vor [262]. Da es sich bei Patienten mit chronisch rheumatischen Erkrankungen um eine besondere Patientengruppe handelt, sind von einem multidisziplinären Expertengremium Empfehlungen zum Einsatz von NSAR und Coxiben veröffentlicht worden [263]. Bei Patienten über 60 Jahre und/oder weiteren gastrointestinalen Risiken sollte die Kombination mit einem Protonenpumpeninhibitor erwogen werden [264]. Ein besonderes Problem bei Patienten mit SpA besteht darin, dass es durch den NSAR-Gebrauch zu einer Exazerbation einer Psoriasis vulgaris kommen kann [265].

Bei Patienten mit noch nicht ganz beherrschten Schmerzen oder Schmerzen aus nicht-entzündlichen Gründen können Schmerzmittel wie Paracetamol oder Opiode bzw. opioid-ähnliche Medikamente berücksichtigt werden, wenn eine NSAR-Behandlung nicht angeschlagen hat, kontraindiziert war und/oder schlecht vertragen wurde [14]. Studien liegen hierzu allerdings nicht vor.

Nr	Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad	Evidenz
8-8	Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) inklusive Coxibe sollen bei symptomatischen Patienten mit axialer SpA als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden.	A	1+
8-9	Die Dosierung und Dauer der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) inklusive Coxibe richtet sich nach der Intensität der Beschwerden des Patienten.	0	4*
8-10	Die Effektivität einer Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich Coxiben kann nach 2 – 4 Wochen beurteilt werden (Statement). Wenn ein NSAR einschließlich Coxib nicht gewirkt hat, sollte innerhalb von 2-4 Wochen ein zweites NSAR versucht werden.	B	1+
8-11	Eine kontinuierliche Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich Coxiben hat mögliche Vorteile vor allem bei Patienten mit persistierend aktiver symptomatischer Erkrankung. Hierzu gehören auch mittelfristig günstige Einflüsse auf die Röntgenprogression.	Statement	
8-12	Aufgrund des Sicherheitsprofils der NSAR-Präparate sollte die Dosierung und Fortdauer der Therapie fortwährend überprüft werden.	KKP	

* SIGN Kriterien

Kommentar zu 8-8: Die Aussagen beruhen auf Studien mit AS Patienten, so dass sich der Empfehlungsgrad mindert, wenn er auf die Gesamtgruppe der axialen SpA übertragen wird.

Kommentar zu 8-10: Es gibt keine Strategiestudien, die den Ablauf verschiedener NSAR Medikation miteinander vergleichen. Diese Schlussfolgerung beruht allein auf verschiedenen unabhängigen RCT. Daher wurde die Empfehlung von Empfehlungsgrad „A“ auf „B“ herabgestuft.

8.4.2. Tumornekrosefaktor-Blocker (TNF-Blocker)

Für Patienten, die unter der Standardtherapie mit NSAR keine ausreichende Reduktion der entzündlichen Aktivität erfahren, sind in den letzten Jahren neue Medikamente entwickelt worden, die verschiedene Schlüsselzytokine in der inflammatorischen Kaskade hemmen (sogenannte Biologika). Als wichtigste Gruppe innerhalb dieser Zytokine gelten die Präparate, die den Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF) hemmen. TNF-Blocker sind bei Patienten mit axialer SpA klinisch effektiv und werden bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität eingesetzt. In der Entwicklung sind weitere Präparate, die ebenfalls Zytokine blocken, aber noch nicht den Stellenwert wie die TNF-Blocker erlangt haben. Diese Präparate werden im Kapitel 8.4.3. besprochen.

8.4.2.1. Wirksamkeit und Sicherheit

Die pathophysiologische Rationale für den Einsatz von TNF-Blockern bei Patienten mit persistierend aktiver Entzündung beruht auf dem Nachweis von TNF α in Biopsien aus entzündeten SI-Gelenken [266]. Die Wirkstärke (effect size) der verschiedenen TNF-Blocker ist mit einem Wert zwischen 0.89 und 1.3 sehr hoch [267]. Die Anzahl der zu behandelnden Patienten, um eine Verbesserung zu erzielen (number needed to treat = NNT) ist klein und bewegt sich zwischen 2 und 3 zu behandelnder Patienten [267].

Die Wirksamkeit und Sicherheit der TNF-Blocker ist bei Patienten mit AS sehr gut belegt [247, 253-283]. Patienten mit totaler Ankylose der Wirbelsäule profitieren ebenfalls von der Therapie mit Adalimumab oder Etanercept [268] [269]. Einige wenige Studien zeigen, dass die Behandlung mit TNF-Blocker bei Patienten mit nr-axSpA ebenfalls effektiv und wirksam ist [270, 271] [272], [273]. Die Eingangsvoraussetzungen für eine Initiierung einer Therapie mit einem TNF-Blocker sind im Kapitel 8.4.2.2. näher erläutert.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs grad	Evidenz
8-13	Eine Therapie mit TNF-Blocker soll bei Patienten mit persistierend aktiver axialer SpA einschließlich AS und unzureichendem Ansprechen auf eine NSAR-Therapie begonnen werden.	A	1++

Klinisches Bild: Die klinische Wirksamkeit von TNF-Blocker beginnt relativ schnell und hält bei einem größeren Teil der Patienten unter fortlaufender Therapie mehrere Jahre an [274], [275], [276], [270], [277], [278], [279], ([280], [281], [282], [283], [269], [284], [285], [286], [271], [287], [288], ([289], [290], [291], [292], [293], [294]. Für Adalimumab liegen Daten über 3 Jahre, für Etanercept über 5 Jahre, für Golimumab über 2 Jahre und für Infliximab über 8 Jahre vor [276], [282], [292].

In den Studien konnte eine Reduktion der Wirbelsäulenschmerzen und der Morgensteifigkeit sowie eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit und eine Reduktion der Müdigkeit erzielt werden [274], [270], [277], [280], [287], [288], [293], [272], [295]. Studienergebnisse und die klinische Erfahrung zeigen, dass nicht alle Patienten mit axialer Symptomatik von einer Therapie mit den TNF-Blockern so ausreichend profitieren, dass die Schmerzmedikation vollständig abgesetzt werden kann. Die Wertigkeit einer kombinierten Therapie mit NSAR und TNF-Blockern ist in Studien bisher nicht systematisch untersucht worden. Ob eine additive NSAR-Therapie hinsichtlich einer Verhinderung von Knochenneubildung noch über die Schmerzreduktion hinaus zusätzliche Vorteile bietet, erscheint möglich, ist aber nicht gesichert.

Neben axialen Symptomen klagen Patienten mit axialer SpA auch häufig über extraspinale Manifestationen, wie z.B. periphere Arthritis und/oder Enthesitis. Das Vorliegen einer peripheren Arthritis ist ein Prädiktor für die Fortführung einer TNF-Blocker-Therapie (Hazard Ratio 0.49 (95% CI 0.27-0.88)) [296]. Patienten mit einer Enthesitis im Bereich der Fersenregion geben eine bessere globale Beurteilung nach einer 12-wöchigen Therapie mit Etanercept an als Patienten, die Plazebo erhalten haben [284]. Darüber hinaus bestehen bei einer peripheren Manifestation noch Therapieoptionen mit Sulfasalazin zur Beeinflussung einer peripheren Arthritis (siehe Kapitel 8.4.4.) und die Option einer Synovektomie, wobei hierzu allerdings keine Daten vorliegen.

Der Einfluss der TNF-Blocker auf pulmonale Funktionsparameter wurde in einer französischen Studie mit 82 AS Patienten, die an einer fortgeschrittenen Ankylose der Wirbelsäule litten, geprüft. Es zeigte sich nach 3 Monaten ein positiver Trend für die mit Etanercept behandelte Gruppe, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant [269].

TNF-Blocker wirken sich günstig auf die Häufigkeit von Schüben einer akuten anterioren Uveitis aus: in einer Meta-Analyse von Studien mit AS-Patienten nahm die Rate von Flares einer Uveitis unter anti-TNF-Therapie im Vergleich zu Plazebo ab [59], [58]. Es gibt auch Hinweise auf eine partiell unterschiedliche Wirksamkeit der TNF-Blocker hinsichtlich eines Krankheitsschubes im Rahmen einer CED [68]. In einer Meta-Analyse von Studien mit AS-Patienten zeigte sich, dass es während einer Therapie mit Infliximab kaum zu Aktivität einer CED kam, während dies unter Etanercept häufiger beobachtet wurde [68]. Daher sollte bei begleitender CED eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern einer Therapie mit dem Fusionsprotein Etanercept vorgezogen werden. Als weitere wichtige extraskeletale Manifestation bei Patienten mit axialer SpA gilt die Psoriasis vulgaris. Es gibt Berichte über paradoxe Reaktionen einer vorbekannten Psoriasis als auch Berichte über das Neuauftreten einer Psoriasis vulgaris [297]. Es fehlen Daten aus großen Plazebo-kontrollierten Studien, so dass hier keine Stellungnahme möglich ist.

Nr	Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad	Evidenz
8-14	Bei Patienten mit axialer SpA und symptomatischer peripherer Arthritis sollte eine TNF-Blocker Therapie versucht werden, wenn der Patient auf mindestens eine lokale Steroidinjektion ungenügend angesprochen hat, und ein angemessener Behandlungsversuch mit einem Basistherapeutikum, bevorzugt Sulfasalazin, keine Wirkung gezeigt hat.	B	1
8-15	Bei Patienten mit extra-muskuloskeletalen Manifestationen, insbesondere bei Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung oder Uveitis, sollte die unterschiedliche Effektivität der verschiedenen TNF-Blocker auf diese Manifestationen beachtet werden.	B	1+ / 2b
8-16	Bei Patienten mit verbleibenden muskuloskeletalen Symptomen unter einer TNF-Blocker-Therapie kann eine zusätzliche Therapie mit NSAR erfolgen.	KKP	

Kommentar zu 8-14: Diese Empfehlung setzt sich aus Informationen von mehreren Studien zusammen. Sequentielle Studien (lokales Steroid, Sulfasalazintherapie und danach Therapie mit einem TNF-Blocker) bei Patienten mit peripherer Arthritis sind nicht durchgeführt worden. Daher wird der Empfehlungsgrad von „A“ auf „B“ herabgestuft.

Laborwerte: Die Wirksamkeit der TNF-Blocker lässt sich auch in laborchemischen Verlaufsuntersuchungen nachweisen. CRP und BSG fallen unter einer Therapie mit einem TNF-Blocker parallel zum Rückgang der klinisch gemessenen Krankheitsaktivität [274], [277], [288]. Die Sensitivität und Spezifität des CRP für die Vorhersage eines ASAS-20 Ansprechens wurde in einer Kohorte mit 155 AS Patienten mit 69% und 57% berechnet [201]. Patienten mit erhöhten CRP-Werten bei Beginn einer TNF-Blocker Therapie sprechen generell besser auf eine Therapie mit TNF-Blocker an.

Die Verbesserung einer vorbestehenden Anämie durch eine Therapie mit TNF-Blockern konnte in einer Plazebo-kontrollierten Studie mit Infliximab (ASSERT) gezeigt werden [298]. Eine Regressionsanalyse in dieser Studienpopulation zeigte, dass die Verbesserung des Hämoglobin-Wertes mit einer Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (gemessen am BASFI) und der Müdigkeit einhergeht. Diese Daten sprechen dafür, dass die Hämoglobinwerte entzündungsbedingt niedrig waren.

Unter der Gabe von TNF-Blockern kann es zum Auftreten von autoreaktiven Antikörpern kommen. In einer französischen Kohorte mit 70 AS Patienten ist das Auftreten von autoreaktiven Antikörpern beschrieben worden [299]. Zu Beginn der Therapie mit TNF-Blockern hatten 27% der AS Patienten einen erhöhten ANA Titer (Immunfluoreszenz Messung, Titer musste > 1:250 sein), im Laufe eines Jahres entwickelten dann 52% der Patienten einen erhöhten ANA Titer. Allerdings zeigte kein SpA Patient einen medikamentös-induzierten Lupus.

Bildgebung: Die Wirksamkeit der TNF-Blocker lässt sich auch in MRT Verlaufsuntersuchungen nachweisen. Bei Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz zeigte sich nach 16 Wochen ein deutlicher Rückgang der Entzündung in den SI-Gelenken unter einer Therapie mit Infliximab [272]. Die Patienten mit einer höhergradigen Entzündung in den SI-Gelenken zeigten einen stärkeren Rückgang der

Entzündung verglichen mit Patienten, die eine geringe Entzündung in den SI-Gelenken aufwiesen.

Unter Therapie mit TNF-Blocker kommt es zu einem mittels MRT nachweisbaren Rückgang der Entzündung auch in der Wirbelsäule [182], [180], [300]. In diesen Studien war der Rückgang der Entzündung nach 6 Monaten deutlicher ausgeprägt als nach 6 Wochen. Jedoch können auch nach 2-jähriger Therapie mit einem TNF-Blocker immer noch residuale entzündliche Läsionen in der Wirbelsäule nachgewiesen werden [180]. Die Bedeutung dieses Befundes für die Langzeitprognose ist unklar.

Im klinischen Alltag sind systematische Verlaufsuntersuchungen bei einzelnen Patienten nicht indiziert, diese sind für die weitere Erforschung jedoch wichtig und notwendig.

Es gibt derzeit keinen Hinweis auf eine deutliche Hemmung der Röntgenprogression durch TNF-Blocker; Studien ließen jedoch die Möglichkeit einer Verlangsamung der Knochenneubildung offen [301]-[302]. Die Interpretation der vorliegenden Studien ist allerdings durch das Fehlen von Kontrollgruppen erschwert.

Unter einer Therapie mit Infliximab steigt die Knochendichte nach 6 Monaten signifikant besser an als bei Patienten, die Plazebo erhalten haben [303]. Dies hat für die Patienten eine große Bedeutung, da bekannt ist, dass die Patienten durch die Achsenskelett-Entzündung häufig eine Osteopenie aufweisen (siehe Kapitel 3.1.1.4.). Auch unabhängig von der anti-TNF-Therapie besteht bei Patienten mit stark erniedrigter Knochendichte die Indikation für eine Verlaufsuntersuchung.

Patient-reported Outcome: Die Therapie mit TNF-Blocker wird von den Patienten als wirksam wahrgenommen. Unter der Therapie mit TNF-Blockern steigt die Lebensqualität der Patienten stärker an als bei Patienten unter Plazebo [276], [304]-[305]. Signifikante Veränderungen zeigen sich schon ab Woche 12 und halten bis zu 72 Wochen an [306]. Das Ausmaß der Veränderungen übersteigt die zu erwartende klinische Verbesserung mit einem MCID von 3.5 Punkten für den Gesundheitsstatus SF-36 [304]. Betrachtet man die Subskalen des SF-36, verändert sich lediglich die Summenskala für die körperliche Funktionsfähigkeit. Die Summenskala für die psychische Funktionsfähigkeit verändert sich nicht signifikant [304]. Trotz der Erfolge der Therapie mit Biologika bleiben die SF-36-Werte auch unter Therapie unterhalb der der Vergleichspopulation [307].

Familienplanung: Während Schwangerschaft und Stillzeit ist die Gabe von TNF-Blockern kontraindiziert. In Registern ist der Verlauf von einigen Hundert Schwangerschaften dokumentiert, allerdings nur bei Patienten mit RA [308]. Es gibt keine verlässlichen Daten zum Verlauf von Schwangerschaften unter TNF-Blockern bei AS-Patientinnen.

Männlichen AS Patienten sollten ebenfalls darauf hingewiesen werden, dass eine Zeugung während der Therapie mit TNF-Blockern verhindert werden sollte. Der Einfluss von TNF-Blockern auf die Spermatogenese wird allerdings kontrovers diskutiert. Es gibt Hinweise, dass sich die bei Patienten mit einer aktiven AS bestehenden Abnormalitäten der Spermien unter einer Therapie mit TNF-Blocker zurückbilden [309].

Erwerbstätigkeit: Die Effekte einer Therapie mit TNF-Blocker haben auch Einfluss auf die Erwerbstätigkeit der Patienten [310], [311], [312], [313], [314]. Schwedische Registerdaten zeigen, dass das Risiko arbeitsunfähig zu sein mit dem Beginn der Therapie mit TNF-Blocker abnimmt: Drei Monate vor Beginn der Therapie betrug die OR 80 (95% CI 4.6 – 13.9) und 12 Monate nach Beginn der Therapie nur noch 4.0 (95% CI 2.1 – 6.3) [313]. Eine Studie aus England zeigte, dass arbeitslose Patienten unter einer TNF-Blocker Therapie ein Arbeitsverhältnis wieder aufnehmen können - allerdings umfasste die Kohorte nur 65 AS Patienten [312]. Bei Patienten mit unsicherem Arbeitsverhältnis aufgrund der aktiven AS Erkrankung reduzierte sich das Risiko den Job zu verlieren um 55% nach einer 12-wöchigen Therapie mit Etanercept [311].

8.4.2.2. Einleitung einer Therapie mit TNF-Blocker

Für die Einleitung der TNF-Blocker-Therapie liegen evidenzbasierte Empfehlungen von ASAS und EULAR vor (siehe Tabelle 10) [315], [316], [258],[317]. Entsprechend dieser Empfehlung soll die Effektivität der Therapie nach 12 Wochen überprüft werden. In kontrollierten Studien hat sich gezeigt, dass nach etwa 12 Wochen das Ansprechen auf die Therapie ausreichend beurteilt werden kann.

Tabelle 10: ASAS Empfehlungen zur Anwendung von TNF-Blocker bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis, update 2010

Auswahl der Patienten	Empfehlung
Diagnose	Patienten, die die modifizierten New-York-Kriterien oder die ASAS-Klassifikationskriterien für die axiale SpA erfüllen
Aktive Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Aktive Erkrankung über einen Zeitraum von >4 Wochen • BASDAI \geq 4 (0-10)⁺⁺ und • eine positive Expertenmeinung §
Therapieversagen	Alle Patienten sollten einen angemessenen Therapieversuch mit mindestens zwei NSAR durchlaufen haben. Ein angemessener Therapieversuch ist definiert als eine Behandlung mit mindestens zwei NSAR über einen Zeitraum von 4 Wochen insgesamt in der maximal empfohlenen oder verträglichen Dosis - es sei denn, es liegt eine Kontraindikation vor.
	Bei Patienten mit vorwiegend axialer Manifestation ist eine Vorbehandlung mit Basistherapeutika nicht erforderlich.
	Patienten mit symptomatischer peripherer Arthritis sollten auf mindestens eine lokale Steroidinjektion ungenügend angesprochen haben, sofern angebracht, und in der Regel einen angemessenen Behandlungsversuch mit einem Basistherapeutikum, bevorzugt Sulfasalazin, durchlaufen haben.
	Patienten mit symptomatischer Enthesitis müssen auf eine angemessene lokale Behandlung nicht angesprochen haben.
Beurteilung der Erkrankung	ASAS-Core Set [#] für die tägliche Praxis und BASDAI
Beurteilung des Ansprechens	
- Kriterien bezüglich des Ansprechens	50%ige Veränderung des BASDAI oder absolute Veränderung um 2 Punkte (auf einer Skala von 0-10) <i>und</i> positive Expertenmeinung für eine Fortführung
- Zeitpunkt der Beurteilung	Nach mindestens 12 Wochen

⁺⁺BASDAI bewertet auf einer Skala (VAS oder NRS) von 0-10.

§ Bei einem Experten handelt es sich um einen Arzt, in der Regel einen Rheumatologen, mit Spezialisierung im Bereich entzündlicher Rückenschmerzen und der Anwendung von Biologika. Experten sollten lokal festgelegt werden. Eine Expertenmeinung sollte klinische Merkmale (Anamnese und Untersuchung) sowie entweder die Konzentration von Akut-Phase-Proteinen im Serum oder Befunde bildgebender Verfahren, wie Röntgenaufnahmen, die ein schnelles Fortschreiten nachweisen, oder MRT-Aufnahmen, die auf eine Entzündung hinweisen, berücksichtigen.

[#] ASAS Core Set für die tägliche Praxis [318]: körperliche Funktionsfähigkeit (BASFI); Schmerzen (VAS/NRS, letzte Woche, Wirbelsäule während der Nacht, infolge der AS und VAS/NRS, letzte Woche, Wirbelsäule infolge der AS); Wirbelsäulenbeweglichkeit (Thoraxexkursion, modifizierter Schober, Occiput-Wand-Abstand, zervikale Rotation und (laterale lumbale Flexion oder BASMI); Allgemeines Patientenurteil (VAS/NRS, letzte Woche); Steifigkeit (VAS/NRS Dauer der Morgensteifigkeit der Wirbelsäule, letzte Woche); Periphere Gelenke und Sehnen (Anzahl der geschwollenen Gelenke [44 Gelenke], validierter Enthesitis-Score, zum Beispiel Maastricht-, Berlin- oder San Fransisco); Entzündungsparameter (bevorzugt CRP); Ermüdbarkeit (VAS/NRS

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
8-17	Die Wirksamkeit einer TNF-Blocker-Therapie soll nach 12 Wochen überprüft werden (A). Die Fortführung der Behandlung kann erfolgen, wenn eine relative 50%ige Verbesserung des BASDAI oder eine absolute Verbesserung um 2 Punkte (auf einer Skala von 0-10) und eine positive Expertenmeinung für eine Fortführung vorliegen (KKP).	A	1++

Die 1-Jahres Retentionsrate in einem norwegischen Register für TNF-Blocker lag bei Patienten mit AS bei 77.5% und ist damit im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen (RA 65.4%, Psoriasisarthritis 77.3%) am höchsten [319]. Die 2-Jahres-Retentionsrate lag in einem schwedischen Register bei 74% [296]. Die Ansprechraten liegen hierbei ähnlich hoch, fallen in verschiedenen Populationen aber durchaus unterschiedlich aus. Etwa 50-80% der Patienten mit axialer SpA erreichen eine ASAS-20-Antwort, 30-60% ASAS-40 und 20-50% kommen sogar in Remission. Die Wirksamkeit einer anti-TNF-Therapie beginnt in der Regel früh, schon nach Tagen bis wenigen Wochen, bei den meisten Patienten ist dies spätestens in Woche 12 klar.

Prädiktoren für ein gutes Ansprechen auf eine TNF Blocker Therapie sind junges Alter, bzw kurze Krankheitsdauer, eine hohe Krankheitsaktivität (CRP, ASDAS), HLA-B27, eine gute körperliche Funktionsfähigkeit (gemessen mit BASFI oder modifiziertem Schober), das Vorhandensein einer peripheren Arthritis und männliches Geschlecht [296], [201], [320], [321], [322], [323]. Der stärkste Prädiktor für eine dauerhafte Remission im Jahr 1 und 5 nach Einleitung der TNF-Blocker Therapie war das Erreichen einer Remission in Woche 12 nach Beginn einer TNF-Blocker Therapie [324].

Bei Patienten mit AS und vorwiegend axialer Beteiligung werden die TNF-Blocker als Monotherapie verwendet, da sich kein zusätzlicher Nutzen einer begleitenden Basistherapie mit Methotrexat zeigen ließ (siehe Kapitel 8.4.4.) [325], [326], [327]. Es liegen allerdings nur Daten zu einer Kombinationstherapie mit Infliximab und Methotrexat vor. In einer Studie mit schlechter Studienqualität wurde über einen

zusätzlichen Effekt von MTX in Kombination mit Infliximab berichtet. Grund für die Nichtbewertung dieser Aussage ist, die geringe Patientenzahl (19 AS Patienten), die fehlende Verblindung und das hohe Risiko einer Verzerrung der Studienergebnisse (Bias) [328].

8.4.2.3. Einzelsubstanzen und Vergleich der TNF-Blocker untereinander

Es liegen keine Vergleichsstudien (head-to-head Studie) von TNF-Blockern bei Patienten mit axialer SpA vor. Es liegt eine Studie mit dem Vergleich von Infliximab und Etanercept vor, die den Einschlusskriterien der Literatursuche genügt. Aufgrund der mangelnden Studienqualität wurde diese Studie jedoch nicht in die Bewertung mit einbezogen [329].

Adalimumab wird in einer Dosierung von 40 mg alle 2 Wochen s.c. angewendet. Die Indikation besteht für symptomatische Patienten mit AS und mit nr-axSpA. Therapieeffekte mit Adalimumab zeigten sich im Vergleich zur Placebogruppe signifikant unterschiedlich ab Woche 2 [273, 274].

Etanercept: Die Dosierung von Etanercept ist in den ersten Studien noch mit 25 mg zweimal wöchentlich durchgeführt worden. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie im non-inferiority Design wurde die Gleichwertigkeit von einer einmal wöchentlichen Gabe von 50 mg Etanercept oder einer zweimal wöchentlichen Gabe von 25 mg Etanercept bei gleichbleibender Sicherheit gezeigt [283]. Aufgrund der besseren Akzeptanz einer einmal wöchentlichen Gabe hat sich die Dosierung mit 50 mg in Deutschland durchgesetzt. Es gibt eine Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Etanercept 50 mg zweimal wöchentlich im Vergleich zu 50 mg einmal wöchentlich untersucht [285]. Hierbei zeigte sich kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen 50 und 100 mg Etanercept pro Woche (ASAS-20 bei ETA 50: 76%, und bei ETA 100: 71%). Therapieeffekte mit Etanercept zeigten sich im Vergleich zur Placebogruppe signifikant unterschiedlich ab Woche 2 [277].

Zwei Studien vergleichen die Wirksamkeit von Etanercept und Sulfasalazin bei Patienten mit axialer SpA [286], [271]. Die ASCEND-Studie zeigte die bessere Wirksamkeit von Etanercept 50 mg einmal wöchentlich im Vergleich zu Sulfasalazin bei

Patienten mit AS über einen Zeitraum von 16 Wochen [286]. Der klinische Endpunkt ASAS-20 wurde signifikant häufiger in der Etanercept Gruppe erreicht (75.9% versus 52.9%, $p < 0.0001$). Die ESTHER-Studie zeigte eine bessere Wirksamkeit von Etanercept 25 mg 2x/Woche im Vergleich zu 2-3x1g Sulfasalazin bei Patienten mit axialer SpA, wobei alle Patienten die ASAS-Klassifikationskriterien erfüllten und 50% zusätzlich die modifizierten New-York-Kriterien der AS [271]. Die Reduktion der kernspintomografisch nachweisbaren Entzündung (whole-body MRI) in den SI-Gelenken war als primärer Endpunkt definiert worden. Dieser wurde signifikant häufiger in der Etanercept-Gruppe erreicht. Eine Kombinationstherapie Etanercept plus Sulfasalazin wurde in keiner Studie durchgeführt.

Golimumab wird in einer Dosierung von 50 mg einmal im Monat s.c. angewendet. Die Wirksamkeit von Golimumab war zu Woche 14 im Vergleich zur Placebogruppe signifikant überlegen [287], [330, 331].

Infliximab ist bei Patienten mit AS wirksam [288]-[294], [332]. Die Therapie mit Infliximab ist bei Patienten mit AS in einer Dosierung von 5 mg/kg KG alle 6-8 Wochen in Deutschland zugelassen. Dies steht im Gegensatz zur RA – hier ist die Therapie mit Infliximab (in Kombination mit Methotrexat) in einer Dosis von 3 mg/kg KG alle 8 Wochen zugelassen. Infliximab wird als Infusion zunächst in den Wochen 0, 2 und 4 gegeben und danach als Erhaltungstherapie alle 6-8 Wochen weitergeführt. Die kontinuierliche Gabe mit 5 mg/kgKG Infliximab alle 6 Wochen in einem festen Schema ist der Infusion mit 5 mg/kgKG Infliximab bei Bedarf durchgeführten Gabe überlegen [325]. Eine niedrig dosierte Gabe mit Infliximab 3 mg/kgKG ist Placebo ebenfalls überlegen (ASAS-20 Antwort 53.5% versus 30.6%, $p = 0.042$) [333]. Jedoch haben 68% der Patienten in der offenen Beobachtungsphase eine Dosisescalation auf Infliximab 5 mg/kgKG benötigt, um die Symptome der AS adäquat zu behandeln.

8.4.2.4. Absetzen und Wirkverlust der TNF-Blocker

Ein Absetzen der Therapie führt zu einem hohen Prozentsatz zu klinischen Rückfällen, diese treten zum Teil bereits nach 7 Wochen auf, die mittlere Zeit bis zum Rückfall beträgt 17 Wochen [332]. Ein Wiederbeginn scheint aber ohne wesentliche Probleme möglich zu sein, und die meisten, aber nicht alle Patienten sprechen auch erneut an.

TNF-Blocker können neben einem primären Wirkverlust (eine Wirksamkeit kann von Anfang an nicht beobachtet werden) auch einen sekundären Wirkverlust zeigen, das heißt, nach einer Phase der Wirksamkeit tritt ein Wirkverlust ein. Die Genese wird kontrovers diskutiert und die Ursache ist bislang unklar. Kontrollierte Studien gibt es hierfür nicht. Eine französische Studie zeigte, dass kein Zusammenhang zwischen den Infliximab-Serumkonzentrationen und der Krankheitsaktivität nach einer einjährigen Therapie mit Infliximab besteht [334]. Im Gegensatz zu dieser Studie hat eine niederländische Gruppe eine Korrelation zwischen der Höhe der Serumspiegelbestimmung verschiedener TNF-Blocker und der Krankheitsaktivität gefunden [335]. Es zeigte sich insbesondere eine negative Korrelation zwischen Höhe der Serumspiegelbestimmung und der Krankheitsaktivität für Adalimumab nach 6 Monaten Therapie. In dieser Studie wurden die Patienten auch auf die Induktion von Antikörpern gegen TNF-Blocker untersucht. Diese und eine weitere Studie aus den Niederlanden stützt die These, dass für den sekundären Wirkverlust bei Patienten mit AS unter Therapie mit einem TNF-Blocker Autoantikörper gegen Adalimumab und Infliximab eine Rolle spielen können [335], [336], [337]. In diesen Studien konnte keine Antikörperbildung gegen Etanercept nachgewiesen werden [338]. Die Untersuchung auf Antikörper gegen TNF-Blocker ist derzeit nicht kommerziell erhältlich.

8.4.2.5. Wechsel von einem TNF-Blocker zu einem anderen TNF-Blocker (Switching)

Der Wechsel von einem TNF-Blocker zu einem anderen scheint insgesamt möglich und partiell erfolgreich zu sein. Diese Aussage basiert auf skandinavischen Registerdaten; kontrollierte Studien fehlen [339]. In einer prospektiven longitudinalen Kohorte von 514 AS Patienten wechselten 77 Patienten auf einen zweiten TNF-Blocker, entweder wegen Wirkverlust oder wegen Nebenwirkungen. Die Krankheitsaktivität konnte zwar für einige Patienten gesenkt werden, die Krankheitsaktivität war aber höher als in der Patientengruppe, die keinen Wechsel der Medikation durchführen mussten. In einer offenen Studie mit Adalimumab an 1250 AS Patienten wurde eine Subgruppenanalyse bei denjenigen Patienten durchgeführt, die vor der Adalimumab-Gabe bereits einen TNF-Blocker erhalten hatten (n=326) [340]. Die ASAS-20 Ansprechrate in Woche 12 lag

bei 40% und war damit etwas niedriger als bei Patienten, die erstmalig einen TNF-Blocker erhalten hatten.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
8-18	Bei nicht-ausreichender Wirksamkeit einer TNF-Blocker-Therapie kann der Wechsel auf einen zweiten TNF-Blocker erfolgen, insbesondere bei Wirkverlust.	0	4*

* SIGN Kriterien

8.4.2.6. Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen einer TNF-Blocker-Therapie sind potentiell vielfältig, das Nutzen/Risikoprofil wird jedoch allgemein als günstig eingeschätzt. In der täglichen Praxis konzentriert sich die Aufmerksamkeit hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen vor allem auf die gesteigerte Rate an Infektionen inklusive der Reaktivierung einer latenten Tuberkulose (TB) und einer infektiösen Hepatitis, insbesondere der Hepatitis B. Das effizienteste Vorgehen zur Minderung des Risikos für TB ist ein sorgfältiges Screening auf eine latente TB-Infektion und ggf. umgehender Einleitung einer TB-Prophylaxe [341]. Es existiert nur einer Meta-analyse, die die Rate schwerwiegender Infektionen unter TNF-Blocker in kontrollierten Studien bei AS untersucht [342]. In der Plazebo-Gruppe wurden hierbei in 0.4/100 Patientenjahren schwerwiegende Infektionen beschrieben. In der Verumgruppe fanden sich in 1.9/100 Patientenjahren schwerwiegende Infektionen, damit unterschied sich diese nicht signifikant von der Plazebo-Gruppe. Daten aus Registern, in denen vorwiegend Patienten mit RA geführt werden, sind wegen der unterschiedlichen Altersstruktur und der unterschiedlichen Komedikation (z.B. systemische Glukokortikoide) nur bedingt verwertbar.

Selten kann es unter einer Therapie mit einem TNF-Blocker zu malignen Erkrankungen kommen. In einer Meta-Analyse aller TNF-Blocker und Einbeziehung von Patienten mit diversen entzündlich rheumatischen Erkrankungen lag das zusammengefasste Risiko bei 0.95 (95%CI 0.85 – 1.05) [343]. Das Risiko für die Entwicklung maligner Hauttumoren, insbesondere von Nicht-Melanomen ist wohl erhöht (1.45, 95%CI 1.15-

1.76). In einzelnen Fällen wurde über kardiale Dekompensationen (Herinsuffizienz Grad III und IV sind Kontraindikationen) und entzündliche neuromuskuläre Erkrankungen berichtet. Ein Update zur Sicherheit von TNF-Blockern wird durch Experten regelmäßig erstellt [344].

8.4.3. Andere Biologika als TNF-Blocker:

Aufgrund der Tatsache, dass nicht alle Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität auf TNF-Blocker ansprechen, sind Alternativen notwendig. Bisher konnte bei keiner Substanz ein überzeugendes Ansprechen bei Patienten mit AS gezeigt werden.

In einer prospektiven offenen Phase II Studie mit Rituximab bei Patienten mit und ohne Versagen auf eine vorangegangene Therapie mit TNF-Blockern zeigte sich ein besseres Ansprechen in der Gruppe mit TNF-naiven Patienten [345]. Die ASAS-20 Ansprechrate lag in dieser Gruppe bei 50%. Jedoch fehlte in dieser Studie eine Kontrollgruppe.

Eine weitere prospektive offene Studie mit Abatacept bei Patienten mit und ohne Versagen auf eine vorangegangene Therapie mit TNF-Blockern zeigte kein Ansprechen [346]. Die ASAS-20 Ansprechrate lag zwischen 20 und 27% - und ist damit deutlich niedriger als bei den TNF-Blockern.

8.4.4. Basistherapie (Disease-modifying antirheumatic drug (DMARD))

Der Begriff „Basistherapeutika“ ist bei Patienten mit axialer SpA irreführend, da im Gegensatz zur RA diese Therapieoption nicht als „Basis“ der Therapie angesehen wird. Da es sich aber in der Rheumatologie um einen weit verbreiteten Begriff handelt, wird der Begriff „Basistherapie bzw. Basistherapeutikum“ in dieser Leitlinie weiter verwendet.

Sulfasalazin:

Es liegt ein Cochrane Review zum Gebrauch von Sulfasalazin bei Patienten mit AS vor [347]. Nach Auswertung von 12 randomisierten kontrollierten Studien kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Sulfasalazin bei axialer Manifestation keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Wirbelsäulensymptome hat, dass aber Sulfasalazin möglicherweise eine Rolle in der Behandlung der aktiven peripheren Arthritis spielt. In einer Langzeitstudie über 3 Jahre traten unter Sulfasalazin weniger Episoden von peripheren Gelenkbeschwerden auf als bei den mit Placebo behandelten Patienten. In

den im Review eingeschlossenen Studien, bei denen sich Hinweise auf eine Wirksamkeit auf periphere Symptome ergaben, lag eine kurze Krankheitsdauer mit einer starken entzündlichen Komponente vor. Eine neuere kleine kontrollierte Studie mit RA- und AS Patienten, zeigte jedoch bei Beobachtung über 1 Jahr keine Wirksamkeit von Sulfasalazin bei Patienten mit Enthesitis [348]. In der Metaanalyse des Cochrane Reviews zeigte Sulfasalazin bei AS Patienten mit axialer Symptomatik lediglich einen marginalen Einfluss auf die Morgensteifigkeit (weighted mean difference – 13.89, 95%CI –22.5 zu –5.24) und die BSG (weighted mean difference – 4.79, 95%CI –8.8 zu –0.78) während es auf die Bereiche Schmerz, Wirbelsäulenbeweglichkeit, Enthesitis und körperlicher Funktionsfähigkeit offenbar keinen Einfluss hatte [347].

Die Wirksamkeit von Sulfasalazin scheint sich zwischen Patienten mit kurzer und langer Krankheitsdauer zu unterscheiden. In einer Studie zeigte sich, dass Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer (< 5 Jahre) auf eine Therapie mit Sulfasalazin auch bei axialen Symptomen mit allerdings geringer Effektstärke ansprechen [349]. In zwei weiteren Studien wurde Sulfasalazin mit Etanercept bei Patienten mit aktiver AS bzw. mit nr-axSpA Patienten verglichen [286], [271]. Da die Studien insgesamt wegen der Verwendung verschiedener Outcome-Parameter nur schwer vergleichbar sind und die Qualität der Studien ebenfalls variiert, sind generelle Aussagen hierzu schwierig. In der Studie mit AS Patienten erreichte die Etanercept-Gruppe zwar signifikant häufiger den primären Endpunkt ASAS-20 Ansprechrate in Woche 16 als die mit Sulfasalazin behandelte Gruppe (ASAS-20 Ansprechrate: 76% vs. 53% ;p<0.0001), die Ansprechrate war in der Sulfasalazin-Gruppe jedoch nach 16 Wochen Therapie relativ hoch (53% ;p<0.0001[286]. In der zweiten genannten Studie (Einschlusskriterium: Patienten mit axialer SpA und einem Krankheitsverlauf von weniger als 5 Jahren (AS Patienten und Patienten mit nr-axSpA)) zeigte sich bezogen auf den primären Endpunkt (Veränderung entzündlicher Areale im MRT in Woche 48) kein Unterschied in der Etanercept und in der Sulfasalazin-Gruppe. Nach 48 Wochen zeigte sich bei 50% der mit Etanercept und 19% der mit Sulfasalazin behandelten nr-axSpA Patienten eine klinische Remission [271].

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass eine Sulfasalazin-Therapie das Auftreten von akuten Episoden einer anterioren Uveitis bei AS-Patienten verhindert [57]. Patienten mit

einer Colitis ulcerosa oder Crohn-Kolitis mit leichter bis mäßiger Aktivität sollten entsprechend der DGVS-Leitlinie entweder mit Sulfasalazin oder systemisch wirksamen Glukokortikoiden behandelt werden [67].

Methotrexat: Methotrexat (MTX) hat auf die Wirbelsäulensymptomatik von AS-Patienten keine Wirkung. Ob ein Effekt auf die periphere Gelenksymptomatik von Patienten mit AS vorliegt, ist nicht klar, da keine der 3 randomisierten kontrollierten Studien eine ausreichende Fallzahl aufweist [350]. Die aktuellen Studien untersuchen alle die Wirkung von MTX in Kombination mit TNF-Blockern [325], [327], [328]. In zwei randomisierten kontrollierten Studien zeigte sich keine zusätzliche Wirksamkeit (gemessen mit ASAS-20 Kriterien) von MTX gegenüber Infliximab allein [325], [327]. In einer kleinen Studie (n=19) im Parallelgruppen-Design zeigte sich eine bessere Wirksamkeit von MTX in Kombination mit Infliximab verglichen mit Infliximab alleine nach 30 Wochen (gemessen mit BASDAI 50) [328]. Da es sich hierbei aber um eine recht kleine Studie mit hohem Risiko für Bias der Studienergebnisse handelt, wird das Ergebnis kritisch bewertet.

Nr	Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad	Evidenz
8-19	Bei Patienten mit axialer SpA und peripherer Arthritis sollte eine Basistherapie mit Sulfasalazin durchgeführt werden (B). Andere Basistherapeutika wie Methotrexat können alternativ eingesetzt werden (KKP).	B	1
8-20	Bei Patienten mit AS sollte keine Behandlung der Wirbelsäulensymptomatik mit Methotrexat erfolgen.	B	1

Kommentar zu 8-19: Diese Empfehlung basiert auf einer Cochrane Analyse, die einen geringen Effekt der Sulfasalazin Behandlung bei Patienten mit peripherer Arthritis diskutiert hat. Daher wird der Empfehlungsgrad von „A“ auf „B“ herabgestuft.

Kommentar zu 8-20: Herabstufung des Empfehlungsgrad von „A“ auf „B“, da hier eine Extrapolation der Ergebnis aus der Evidenzebene 1 vorgenommen wurde.

Andere Basistherapien: Insgesamt gibt es keine überzeugende Evidenz, um den Gebrauch von anderen traditionellen DMARDs bei Patienten mit AS zu empfehlen - dies betrifft vor allem die Achsen skelettsymptomatik und schließt Gold, Hydroxychloroquin, D-Penicillamin, Ciclosporin A und Leflunomid ein [267].

8.4.5. Andere medikamentöse Verfahren

Glukokortikoide: Es gibt keine Studien zu oralen Glukokortikoiden (sogenannte systemische Applikation), die die Wirksamkeit dieser Substanzen bei Patienten mit AS oder nr-axSpA prospektiv untersucht haben [267]. Die Studien, die zu intravenösen Glukokortikoiden bei Patienten mit AS publiziert sind, sind alle nicht kontrolliert durchgeführt worden. Insgesamt gibt es einige Fallberichte über eine positive Wirkung von Methylprednisolon bei Patienten mit einer schwer verlaufenden Spondylitis [267].

Nur wenige Studien befassen sich mit der lokalen Applikation von Glukokortikoiden – entweder als intraartikuläre Injektion oder als Injektion im Bereich der Enthesen. Die Datenlage wird im Kapitel 8.6.1. erläutert.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
8-21	Die systemische Langzeitgabe von Kortikosteroiden wird bei Patienten mit Achsen skelettbeteiligung nicht empfohlen. Für die Wirksamkeit einer kurzfristigen Therapie mit Kortikosteroiden gibt es keine ausreichende Evidenz.	0	4*

* SIGN Kriterien

Siehe auch Empfehlung 8-22 und 8-23 zur lokalen Injektion von Glukokortikoiden (Kapitel 8.6.1.)

Intravenöse Bisphosphonate: In einer randomisierten kontrollierten Studie aus Kanada wurden 10 mg mit 60 mg intravenös verabreichtem Pamidronat alle 4 Wochen

für 6 Monate verglichen [351]. Mit der höheren Dosis wurden signifikant bessere Wirkungen sowohl für Wirbelsäulenschmerz als auch für Funktion ermittelt, jedoch erst beginnend ab Monat 4. Da die Behandlung mit Pamidronat mit transienten Gelenkschmerzen und Muskelschmerzen nach der Infusion bei der Mehrheit der Patienten assoziiert ist, ist eine prospektive doppelblinde kontrollierte Studie kaum möglich. Mehrere offene Studien zur Untersuchung des Effektes von Bisphosphonaten bei Patienten mit aktiver AS zeigten keine überzeugende Wirksamkeit [352], [353], [354], [355]. Studien, die die Wirksamkeit von Bisphosphonaten auf Patienten mit AS und Osteoporose untersuchen, liegen nicht vor.

Komplementärmedizin: Patienten mit chronischen Erkrankungen nutzen komplementärmedizinische Angebote. In einer Querschnittsstudie aus Australien gaben 94.7% an, dass sie komplementärmedizinische Angebote genutzt haben [356]. Zwei randomisierte kontrollierte Studien überprüften die Wirksamkeit von Probiotika bei Patienten mit SpA. [357], [358]. Beide Studien zeigen keinen Unterschied in Funktionsfähigkeit und körperlichem Wohlbefinden.

8.5. Evaluation Therapieerfolg medikamentöser Maßnahmen

Schlüsselfrage 11: Nach welchem Zeitraum sollte der Therapieerfolg bei den verschiedenen Medikamenten evaluiert werden?

Diese Frage lässt sich nur für die medikamentöse Behandlung mit NSAR und TNF-Blockern auf der Basis von kontrollierten Studien beantworten (siehe auch Kapitel 8.4.1. und 8.4.2.). Für andere Therapien gibt es keine solchen Daten. Die Ergebnisse werden in den obigen Kapiteln erläutert.

8.6 Invasive Therapie

8.6.1. Injektionen

Schlüsselfrage 17: Bei welchen Patienten mit SpA kommt eine Injektionstherapie am Achsenskelett in Frage?

Intraartikuläre Gelenkinjektionen können bei Patienten mit axialer SpA im Bereich der SI-Gelenke und im Bereich der peripheren Gelenke bzw Enthesen durchgeführt werden. Kontrollierte Studien für Patienten mit SpA gibt es für die Injektion in die SI-Gelenke und in die Achillessehne [359], [360], [361]. Es fehlen kontrollierte Studien zur Injektion peripherer Gelenke und zu Injektionen im Bereich der Wirbelsäule.

Achillessehne: Es liegt nur eine kontrollierte Studie mit 12 AS Patienten und schwergradiger unilateraler Enthesitis der Achillessehne vor, in der eine Kortikoidinjektion mit einer lokalen Etanercept-Injektion verglichen wird [359]. Die Injektion mit Betamethason war genauso effektiv wie die lokale Etanercept-Injektion, gemessen mit ASAS-20 in Woche 2, 4, 8 und 12.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
8-22	Bei Patienten mit axialer SpA und symptomatischer peripherer Arthritis (KKP) oder Enthesitis kann eine lokale Injektion mit Glukokortikoiden erfolgen.	0	1

Kommentar zu 8-22: Die Empfehlung bezüglich der Enthesitis basiert auf einer einzigen kontrollierten Studie, in der eine Glukokortikoidinjektion gegenüber einer Injektion mit einem TNF-Blocker verglichen wird. Randomisierte Studie mit einem Vergleich Glukokortikoidinjektion versus Plazebo fehlen. Daher wird der Empfehlungsgrad von „A“ auf „0“ herabgestuft.

SI-Gelenke: Eine kleine randomisierte, kontrollierte und doppel-blinde Studie mit insgesamt 10 Patienten und symptomatischer florider Sakroiliitis (8 AS, 2 Patienten mit SAPHO-Syndrom) zeigt eine Verbesserung des Schmerzen im SI-Gelenk über 6 Monate für die Kortikosteroidgruppe im Vergleich zu der Plazebogruppe (Wirkstärke

1.94 (95% CI 0.53 –3.35) [360]. Eine ältere Querschnitts-Studien mit 30 SpA Patienten (9 AS, 11 uSpA Patienten) zeigte ebenfalls eine Verbesserung der Schmerzen im SI-Gelenk über 6 Monate [362]. Periartikuläre Injektionen im Bereich der SI-Gelenke zeigen ebenfalls eine Effektivität über 2 Monate [361]. Es gibt keine Vergleichsstudien zwischen CT-gesteuerter intraartikulärer SI-Gelenksinjektion und einer periartikulären Injektion.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
8-23	Bei Patienten mit axialer SpA und symptomatischer florider Sakroiliitis kann eine Glukokortikoidinjektion in das Sakroiliakal-Gelenk erfolgen.	0	4*

*SIGN Kriterien

8.6.2. Totalendoprothese

Schlüsselfrage 15: Welche Indikation besteht zur Implantation einer TEP?

Eine Beteiligung der Hüftgelenke geben bis zu 36% der Patienten mit AS in Registerstudien an [363]. In den Registerdaten ist die Diagnose „Hüftbeteiligung“ aufgrund klinischer Kriterien gestellt worden und dann ins Register aufgenommen worden. Dies bedeutet, dass es sich um eine Koxitis gehandelt haben kann, eine enthesitische Beteiligung periartikulärer Strukturen ist jedoch auch möglich. Eine Totalendoprothese (TEP) der Hüfte wurde bei 5-8% der Patienten in der gesamten Kohorte implantiert, bei 47% dieser Patienten wurde dies beidseitig vorgenommen. Patienten mit einer Erkrankungsdauer von über 30 Jahren haben in 12-25% eine Hüft-TEP erhalten. Patienten mit einer Hüftgelenksbeteiligung hatten eine signifikant schlechtere körperliche Funktionsfähigkeit.

Nach einem Hüftgelenksersatz berichten 83% der Patienten über eine gute bis sehr gute Schmerzreduktion und 52% der Patienten berichten über eine gute bis sehr gute Funktionsfähigkeit [267]. Es liegen Daten zu 340 AS Patienten mit Hüft-TEP vor, die im Mittel über 14 Jahre nachverfolgt wurden. Verglichen mit Patienten, die aus anderen Gründen eine Hüft-TEP erhalten haben, sind die AS Patienten deutlich jünger – im Mittel 40 Jahre alt [267]. Revisionen werden entsprechend der Daten aus England

überwiegend in den ersten sieben Jahren, meist aufgrund einer Prothesenlockerung durchgeführt. Nach 10 Jahren mussten 90% der TEP und nach 20 Jahren 65% der TEP nicht gewechselt werden [267]. Die in den initialen Berichten gesehene hohe Rate an heterotopen Ossifikationen (um 80%) bestätigt sich in jüngeren Publikationen nicht (22%) [364]. Die Patienten erhalten in den Fallserien, die in jüngerer Zeit publiziert wurden, eine kontinuierliche NSAR-Therapie perioperativ zur Verhinderung heterotoper Ossifikationen. Kontrollierte Studien liegen hierzu nicht vor.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
8-24	Bei Patienten mit AS und einer klinisch symptomatischen Destruktion der Hüftgelenke sollte die Indikation zur Versorgung mit einer Totalendoprothese unabhängig vom Lebensalter gestellt werden.	B	4*

*SIGN Kriterien

Kommentar zur Empfehlung 8-24: Die Empfehlung wurde von einem Empfehlungsgrad „0“ auf eine „B“ Empfehlung hochgestuft, weil es aufgrund ethischer Verpflichtung keine prospektiven Daten geben kann.

8.6.3. Wirbelsäulenoperation

Schlüsselfrage 16: Wann sollte eine (Korrektur)-Operation der Wirbelsäule empfohlen werden?

Wirbelsäulen-Korrekturosteotomie: AS-Patienten, die aufgrund ihrer Wirbelsäulen-deformität die Fähigkeit zur horizontalen Sicht verloren haben, kommen für eine Aufrichtungsoperation mit Korrektur-Osteotomie in Frage [365], [267]. Es kann keine der drei Techniken („Opening wedge“ Osteotomie, „Polysegmental wedge“ Osteotomie, „Closing wedge“ Osteotomie=pedicle subtraction osteotomy (PSO)) eindeutig favorisiert werden [267]. Eine Winkelverbesserung der Wirbelsäule zwischen 10 und 60° kann erzielt werden [267], [366]. Die Komplikationsrate schwankt zwischen den Studien beträchtlich. Neben meist temporären neurologischen Störungen handelt es sich dabei vor allem um Implantatauslockerungen mit konsekutivem Korrekturverlust und schmerzhafter Pseudarthrosenbildung.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
8-25	Die Möglichkeit einer Wirbelsäulen-Aufrichtungs-Operation in einem erfahrenen Zentrum sollte AS-Patienten mit einer erheblichen Wirbelsäulenkyphose und dem Verlust der horizontalen Sicht angeboten werden.	KKP	

Wirbelsäulen-Frakturen: Aufgrund der verminderten Knochendichte und der fehlenden Pufferwirkung verknöchelter Bandscheiben und Gelenke (siehe Kapitel 3.1.1.4.) können AS Patienten bereits ohne erinnerliches Trauma spontan eine Wirbelkörperfraktur erleiden. Wirbelsäulenverletzungen nach adäquatem Trauma sind am häufigsten an der HWS und am zweithäufigsten an der unteren BWS lokalisiert. Von den an der Halswirbelsäule Verletzten waren bei 67.2% der Patienten bei Einlieferung in das Krankenhaus bereits Lähmungen aufgetreten [29]. Wegen der Einsteifung der Bewegungssegmente frakturiert bei Patienten mit AS fast immer auch die hintere Säule (Wirbelbögen). Diese Verletzungen sind hochinstabil, lassen sich durch konservative Maßnahmen meist nicht suffizient ruhigstellen und sollten operativ angegangen werden [367], [368], [369], [370], [371]. Von diesen Autoren werden in kleinen Patientenkollektiven eine sehr hohe Komplikationsrate von 51.1% und eine Gesamtmortalitätsrate nach 3 Monaten 17.7% nach der operativen Frakturversorgung angegeben. Die Bildgebung zur Erkennung einer Wirbelsäulenfraktur bei Patienten mit AS ist nicht standardisiert. Die Schnittbildverfahren MRT und CT liefern unterschiedliche Informationen. Eine angemessene Einschätzung ist in ausgewählten Fällen manchmal nur durch beide Verfahren gewährleistet. AS Patienten mit einer akuten Wirbelfraktur sollten in einem spezialisierten operativen Wirbelsäulenzentrum vorgestellt werden.

Nr.	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs grad	Evidenz
3-2#	Bei Patienten mit einer Verschlimmerung der Schmerzen in der Wirbelsäule und einer deutlichen Veränderung im Krankheitsverlauf sollte neben einer Entzündung auch an eine Fraktur (auch nach geringfügigem Trauma) gedacht werden.	B	5

	Eine entsprechende Diagnostik inklusive Bildgebung (Rö / CT / MRT) sollte zeitnah veranlasst werden. Bei Wirbelsäulenverletzungen durch ein adäquates Trauma sollte aufgrund des höheren Instabilitätspotenzials nur in Ausnahmefällen eine konservative der operativen Therapie vorgezogen werden.		
8-26	AS Patienten mit einer akuten Wirbelfraktur sollten in einem spezialisierten operativen Wirbelsäulenzentrum vorgestellt werden.	0	4*

* SIGN Kriterien

Wiedergabe der Empfehlung aus Kapitel 3

Kommentar zur Empfehlung 3-2- Die Empfehlung wurde von einem Empfehlungsgrad „0“ auf eine „B“ Empfehlung hochgestuft, weil es aufgrund ethischer Verpflichtung keine prospektiven Daten geben kann und gleichzeitig Patienten mit einer Wirbelkörperfraktur ein schlechtes Outcome haben.

Die Empfehlung 3-2 wurde aus dem Kapitel 3.1.1.4. hier eingefügt, da der Inhalt sich mit dem der invasiven Therapie überschneidet.

8.7. Rehabilitation

Medizinische Rehabilitationsmaßnahmen wirken sich positiv auf die körperliche Funktionsfähigkeit aus [372]. Es gibt Anhaltspunkte, dass Klima und Umgebung eine Rolle bei der Effektivität von Maßnahmen spielen könnten. So zeigte eine Studie aus Norwegen, dass 16 Wochen nach einer 4-wöchigen stationären Rehabilitationsleistung eine ASAS-20 Ansprechrate von 23% erwartet werden kann, wenn die Rehabilitationsleistung in Norwegen erbracht wurde und dass 50% zu erwarten sind, wenn die Rehabilitationsleistung in Mittelmeerraum erbracht wurde [373]. Rehabilitationsmaßnahmen wirken besonders gut, wenn sie mit einem verhaltenstherapeutischen Modul während der Rehabilitationsmaßnahme kombiniert sind [374]. Eine Besonderheit in deutschsprachigen Ländern ist die Heilstollen-Behandlung (teilweise auch als Wannenbad), in deren Rahmen das schwach radioaktive Edelgas Radon über die Haut und Atmung in den Organismus aufgenommen wird. Eine randomisierte Studie untersuchte eine 3-wöchige Rehabilitationsmaßnahme in einem

speziellen Kurort (Heilstollen, Radontherapie) im Vergleich zu einem anderen Kurort ohne Radontherapie sowie einer alleinigen ambulanten Physiotherapie, gefolgt von wöchentlichen Gruppen-Physiotherapiesitzungen über 37 Wochen. Die Rehabilitationsmaßnahmen verbesserten Schmerzen und Allgemeinbefinden von AS-Patienten in beiden Gruppen deutlicher und anhaltender als in der Gruppe mit alleiniger Physiotherapie mit einem nicht signifikanten Vorteil für die nicht verblindet untersuchbare Heilstollen-Gruppe gegenüber der konventionellen Rehabilitation [220]. In einer damit verbundenen sozioökonomischen Analyse wurde darüber hinaus errechnet, dass bei parallel laufender konventioneller medikamentöser Behandlung die kombinierte Rehabilitation und kontinuierliche Gruppenphysiotherapie ein günstiges Kosten-Nutzenverhältnis und einen realen Nutzwert aufweist [375].

Adäquate Rehabilitationsmaßnahmen sind bei Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität teilweise erst nach Einleitung medikamentöser Maßnahmen durchführbar. Von 60 AS Patienten, die wegen unzureichendem Ansprechen auf NSAR mehrheitlich Bewegungstherapie ablehnten und daraufhin alle Etanercept erhielten, wurde nach Besserung unter zweimonatiger Biologikatherapie bei zufällig ausgewählten 30 Patienten ein siebentägiges intensives Rehabilitationsprogramm durchgeführt und mit der nur medikamentös behandelten Gruppe verglichen [227]. Nach 6 Monaten zeigte die Rehabilitationsgruppe eine höhere Lebensqualität (EQ-5D) als die Vergleichsgruppe. In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie wurden 62 AS Patienten mit bestehender und effektiver Therapie mit einem TNF-Blocker 3 Studienarmen zugeordnet: (A) – intensives Rehabilitationsprogramm (inklusive eines verhaltenstherapeutischen Modul, (B): zweiwöchentliches Schulungsprogramm und (C): keine zusätzliche Intervention [246]. Nach 6 Monaten war die Reha-Gruppe hinsichtlich Schmerz, BASFI, BASDAI, BASMI, Wirbelsäulen- und Thoraxbeweglichkeit der Kontrollgruppe und bzgl. der meisten Parameter auch der Schulungsgruppe überlegen. Insbesondere Bewegungstherapie, die in Kombination mit anderen Adhärenzfördernden Maßnahmen entsprechend einem komplexen rehabilitativen Ansatz durchgeführt wurden, zeigten gegenüber der alleinigen Biologika-Therapie zahlreiche zusätzliche Effekte.

Allerdings nimmt nur ein relativ kleiner Teil der Patienten Rehabilitationsmaßnahmen in Anspruch. In einer Befragung unter 400 deutschen Rheuma-Patienten der Region Halle und einer gleichzeitigen Befragung von internistischen Rheumatologen zeigte sich, dass nur ca 50% der AS Patienten mit Rehabilitationsbedarf auch wirklich eine rehabilitative Leistung beantragen [376].

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
8-27	Der Rehabilitationsbedarf sollte alle 2 Jahre evaluiert werden. Rehabilitationsleistungen sollten bei Patienten mit funktioneller Einschränkung beantragt werden, da sie sich auf die Schmerzen, Beweglichkeit und körperliche Funktionsfähigkeit positiv auswirken.	B	2b

9 Internationale Klassifikation für Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF)

Schlüsselfrage 9: Welche Probleme der Alltagsfähigkeit und soziale Teilhabe sollen erfasst werden (ICF)?

9.1. ICF Core Set für AS

Patienten mit einer axialen SpA erleben eine vielfältige Beeinträchtigung im Leben durch ihre Erkrankung. In vielen Untersuchungen wird auf die reduzierte Lebensqualität und Funktionsfähigkeit von Patienten mit AS eingegangen [48], [276], [304], [306]. Studien, die auch Patienten mit nr-axSpA einschließen, sind selten. Die wenigen Studien, die die Gesamtgruppe der axialen SpA untersucht haben, zeigen, dass die Krankheitslast sich bei Patienten mit AS und mit nr-axSpA kaum unterscheidet [48], [49].

Zur systematischen Erfassung der Beeinträchtigung der Alltagsfähigkeit und sozialen Teilhabe ist die Internationale Klassifikation für Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) durch die WHO 2004 entwickelt worden [306]. Die ICF ist in die Komponenten Körperfunktion und Körperstruktur sowie Aktivität und Teilhabe aufgeteilt.

Diese Komponenten können von Umweltfaktoren oder personenbezogenen Faktoren beeinflusst werden. Da die gesamte ICF mehr als 1500 Kategorien umfasst, existieren für spezifische Erkrankungen sogenannte „Core Sets“, die die relevanten Beeinträchtigungen für eine bestimmte Erkrankung zusammenfassen. 2009 ist ein ICF Core Set für AS entwickelt worden [377]. Die Entwicklung des Core Sets basiert auf strukturierten Patienteninterviews sowie Expertenmeinungen, dessen Themen in einem Delphi Verfahren zusammengestellt wurden [378], [379]. In Tabelle 11 sind die Beeinträchtigungen erfasst, die AS Patienten nach Ansicht von Patientenvertretern und nach Ansicht des Gesundheitspersonals spüren.

In einer anderen Analyse mit einer norwegischen Population wurde auf die Beeinträchtigung nur im Bereich der Aktivität und Teilhabe eingegangen. Die Probleme, die am häufigsten während dieser Interviews genannt wurden, waren: „unterbrochener Schlaf“, „eingeschränkte Kopfbewegungen beim Autofahren“, „Einkäufe tragen“ und „Energie für soziale Tätigkeiten“ haben [7].

Schon vor 12 Jahren wurde in einer amerikanischen Population gezeigt, wie bedeutsam Beeinträchtigungen im Alltag für AS Patienten sind [380]. Diese Ergebnisse von 175 AS Patienten zeigen nicht nur eine Beeinträchtigung der Körperfunktionen (Schmerz, Steifheit), sondern die Patienten waren auch durch Zukunftsängste, reduzierte soziale Kontakte und Medikamentennebenwirkungen beeinträchtigt. Diese Erhebung beruhte zwar nicht primär auf der ICF, die hierbei identifizierten Hemmnisse sind jedoch auf die Systematik der ICF übertragbar.

Die Beeinträchtigung ist im Bereich der Körperfunktionen auf die Problembereiche Schmerz und Funktionseinschränkung in der Region Rumpf/Becken/untere Extremität zurückzuführen. In den Bereichen Aktivität und Teilhabe sind die Limitationen direkt auf Beeinträchtigungen der Körperfunktionen- und -strukturen zurückzuführen (Körperposition). Sowohl Freizeit- und Berufsleben als auch die Verrichtung von Hausarbeit wird von der Mehrzahl der Patienten als beeinträchtigt angegeben. Hinsichtlich der Umweltfaktoren wird die Unterstützung und Haltung der Familie, von Freunden und von der Peergroup als wichtig erachtet. Bei den Umweltfaktoren werden fast alle Bereiche überwiegend positiv bewertet. Lediglich das Klima wird als mögliche Barriere empfunden.

Idealerweise sollte die Untersuchung von Patienten sich auf alle Bereiche beziehen, die von den Patienten als problematisch erlebt werden. Die angegebene Beeinträchtigung sollte grundsätzlich aber möglichst mit validen Messinstrumenten überprüft werden. Die im Kapitel Assessments erläuterten Messinstrumente erfassen überwiegend die Bereiche Körperfunktion und Körperstruktur. Die Bereiche Aktivität und Teilhabe werden zwar ebenfalls erfasst, die Aspekte unterscheiden sich zum Teil aber erheblich [381], [382]. Eine Untersuchung mit 522 AS Patienten aus Kanada und Australien hat gezeigt, dass die Varianz von Messinstrumenten (in der Studie wird dies anhand von BASDAI, BASFI, ASQoL, EQ-5D gezeigt) erheblich durch Umweltfaktoren und personenbezogene Faktoren (in der ICF als kontextuale Faktoren zusammengefasst) beeinflusst wird [383].

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
9-1	Die systematische Erfassung von funktionellen Beeinträchtigungen zur Beurteilung der Krankheitslast bei Patienten mit axialer SpA kann mit der Internationalen Klassifikation für Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) erfolgen. Das ICF Core Set für AS gibt auch für relevante Bereiche der Teilhabe eine Orientierung.	KKP	

Tabelle 11: Häufigkeit der Funktionseinschränkungen anhand der ICF

ICF Kategorie		Niederländische AS Patienten [379]	AS Experten [377]	Norwegische AS Patienten [7]
Körperfunktion				
b130	Psychische Energie und Antrieb	81		
b134	Schlaf	77	100	83
b180	Die Selbstwahrnehmung und die Zeitwahrnehmung betreffende Funktionen		84	
b280	Schmerz	97	100	
b440	Atmung	58	100	
b4402	Atemtiefe	58		
b455	kardiorespiratorische Belastbarkeit		100	
b640	Sexuelle Funktionen	30	88	
b660	Fortpflanzungsfunktionen		84	
b710	Gelenkbeweglichkeit	98	100	
b715	Funktionen der Gelenkstabilität		91	
bb720	Beweglichkeit der Knochen		95	
b730	Muskelkraft	59	91	
b770	Bewegungsmuster beim Gehen		91	
b780	Gefühl zu Bewegung assoziiert oder Muskel- und Bewegungsschmerzen	76	100	
b7800	Empfindung von Muskelsteifigkeit	70		
Körperstruktur				
s220	Augapfel		87	
s410	kardiovaskuläres System		87	
s420	Immunsystem		82	
s430	Atmungssystem		97	
s710	Kopf- und Halsregion	88	100	
s720	Schulter	57	91	
s740	Becken	97	93	
s750	Untere Extremität	68	93	
s760	Rumpf	98	100	
s770	Weitere mit der Bewegung in Zusammenhang stehende muskuloskeletale Strukturen		100	

Aktivität und Teilhabe				
d410	elementare Körperposition wechseln	97	100	57
d4100	sich hinlegen	95		38
d4101	Hocken	75		
d4103	Sitzen	70		35
d4105	Sich beugen	93		
d415	In einer Körperposition verbleiben	94	100	
d4150	In liegender Position verbleiben	82	100	
d4153	In sitzender Position verbleiben	86		
d4154	In stehender Position verbleiben	90		
d420	sich verlagern	79	100	
d4201	Sich beim Liegen verlagern	77		
d430	Gegenstände tragen, bewegen und handhaben	81	100	53
d4300	Anheben	77		
d435	Gegenstände mit den unteren Extremitäten bewegen		86	
d445	Hand- und Armgebrauch		93	
d450	Gehen	63	100	41
d455	sich auf andere Weise fortbewegen	95	95	
d4551	Klettern/steigen	78		39
d4552	Rennen	93		
d460	Sich in verschiedenen Umgebungen fortbewegen		89	
d465	Sich unter Verwendung von Geräten/Ausrüstung fortbewegen		86	
d470	Transportmittel benutzen		84	
d475	ein Fahrzeug fahren	74	88	
d4751	Ein motorisiertes Fahrzeug fahren	70		
d480	Tiere zu Transportzwecken reiten		81	
d510	Sich waschen		100	
d520	seine Körperteile pflegen	70	96	
d5204	Die Fußnägel pflegen	70		
d540	sich kleiden	62	100	
d5402	Schuhwerk anziehen	62		38
d5403	Schuhwerk ausziehen	61		
d640	Hausarbeiten erledigen	86	100	39
d650	Haushaltsgegenstände pflegen		85	
d845	Eine Arbeit erhalten, behalten und beenden		94	
d850	bezahlte Tätigkeit	58	85	
d910	Gemeinschaftsleben	59		52

d920	Erholung und Freizeit		82	93	
Umweltfaktoren	Vermittler	Barriere			
e110	Produkte und Substanzen für den persönlichen Verbrauch		76	91	
e115	Produkte und Technologien zum persönlichen Gebrauch im täglichen Leben		71	86	
e1150	Allgemeine Produkte zum persönlichen Gebrauch		64		
e120	Produkte und Technologien zur persönlichen Mobilität drinnen und draußen und zum Transport			85	
e135	Produkte und Technologien für die Erwerbstätigkeit			88	
e225		Klima	60		
e310	engster Familienkreis		89	81	
e320	Freunde		77		
e325	Bekannte, Seinesgleichen (Peers), Kollegen, Nachbarn und andere Gemeindemitglieder		50		
e355	Fachleute der Gesundheitsberufe		88	91	
e410	Individuelle Einstellungen der Mitglieder des engsten Familienkreises		78	85	
e420	Individuelle Einstellungen von Freunden		62		
e450	Individuelle Einstellungen von Fachleuten der Gesundheitsberufe		73	85	
e460	Gesellschaftliche Einstellungen			92	
e570	Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze der sozialen Sicherheit			100	
e575	Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze der allgemeinen sozialen Unterstützung			100	

e580	Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze des Gesundheitswesens		55	100	
e590	Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze des Arbeits- und Beschäftigungswesens			94	

9.2 Aktivität und Teilhabe

Schlüsselfrage 2: Welche Interventionen können die Aktivität und Teilhabe (Partizipation) positiv beeinflussen?

Die Beeinträchtigungen von Patienten mit AS im Alltag können durch systematische Anwendung der ICF erhoben werden (siehe Kapitel 9.2). In diesem Kapitel wird auf die Beeinträchtigung im Berufsleben und auf mögliche Interventionen eingegangen. Die standardisierte Beschäftigungsrate von AS Patienten in Deutschland bei Patienten im Alter von 20-59 Jahren zwischen 1993 und 2001 lag bei 0.94 [8]. Bei Patienten mit einer Krankheitsdauer > 10 Jahre lag das relative Risiko berufstätig zu sein von Patienten mit AS im Vergleich zu RA bei 1.42. Daten der deutschen rheumatologischen Kerndokumentation zeigen, dass im erwerbsfähigen Alter 56 % der weiblichen und 65 % der männlichen AS-Patienten erwerbstätig sind [384]. Eine vorzeitige Berentung ist in Deutschland bei 10.4 % der AS-Patienten eingetreten. Hierbei sind weibliches Geschlecht, niedriger Bildungsstand und höheres Lebensalter mit einem höheren Risiko der vorzeitigen Berentung assoziiert [13]. Daten aus den USA, Holland und der Türkei zeichnen ein ähnliches Bild der Beschäftigungssituation [385], [6], [386], [387], [9],[388]. 13.2% der Patienten mit AS waren in einer US-amerikanischen Kohorte dauerhaft erwerbsunfähig und insgesamt 24.3% hatten jemals eine Zahlung wegen Arbeitsunfähigkeit erhalten [385]. Risikofaktoren sind höheres Lebensalter, geringere Bildung, Anzahl der Komorbiditäten und körperlich anstrengende Berufe. Das Risiko, innerhalb von 4 Jahren nach Diagnose die Arbeitszeit reduzieren zu müssen, war assoziiert mit einer größeren Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit und einem höheren Schmerzlevel. Im Vergleich zur US-amerikanischen Normalbevölkerung war dies signifikant erhöht [6]. Dies lag besonders an der Altersgruppe ≥ 45 Jahre mit ≥ 20 Jahre Krankheitsdauer. In einer türkischen Kohorte gaben 44% der Patienten an, die Arbeit gewechselt zu haben und zum Zeitpunkt der Befragung einen „leichteren“ Job zu verrichten [386].

Es gibt Untersuchungen für TNF-Blocker, die zeigen, dass eine suffiziente anti-entzündliche Therapie zu besserer Arbeitsfähigkeit und Produktivität sowie zu einem geringeren Risiko den Job zu verlieren führt [311, 314], [312].

Positive Effekte auf die Arbeitsfähigkeit und Produktivität wurden auch für ein strukturiertes Patientenschulungsprogramm für Patienten mit AS im Rahmen einer stationären Rehabilitation nachgewiesen: Noch ein Jahr danach wurden bei

Schulungsteilnehmern gegenüber Rehabilitanden ohne Schulung weniger Arbeitsunfähigkeit, seltener Rentenanträge und geringere indirekte Krankheitskosten durch Arbeitsausfälle festgestellt [389], [390]. Die multimodale Rehabilitation, die neben einer suffizienten anti-entzündlichen Therapie ein intensives Bewegungsprogramm und eine strukturierte Patientenschulung für Patienten mit AS einschließt, verbessert somit die Aktivität und Teilhabe am Erwerbsleben.

Zunehmend relevant sind auch stärker berufsbezogene Therapieelemente der Rehabilitation wie arbeitsplatzbezogenes Training einschließlich ergonomischer Beratung und Sozialberatung, die individuell nach den empfundenen Arbeitsbelastungen, den funktionellen Einschränkungen und vor allem den beruflichen Kontextfaktoren der Rehabilitanden angeboten werden [391].

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
9-2	<p>Aktivität und Teilhabe werden durch suffiziente pharmakologische und nicht-pharmakologische Maßnahmen positiv beeinflusst. Zu den nicht-pharmakologischen Maßnahmen gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Multimodale Rehabilitation mit intensiver Bewegungstherapie (B) - Strukturierte Patientenschulung (B) - Berufsbezogene Therapieelemente in der Rehabilitation (KKP). <p>Patienten sollten über diese Maßnahmen informiert werden</p>	B	1 / 2+

10 Patienteninformation

10.1. Strukturiertes Schulungsprogramm

Schlüsselfrage 14: Welche Effekte haben strukturierte Patientenschulungsprogramme?

Von der DGRh ist ein strukturiertes Patientenschulungsprogramm für Patienten mit AS entwickelt worden. Das Programm wird sowohl ambulant als auch stationär

angeboten. Eine kontrollierte Studie verglich AS Patienten mit und ohne Schulungsprogramm im Rahmen einer stationären Rehabilitation [389], [390]. Schulungsteilnehmer hatten noch nach einem Jahr eine bessere Krankheitsbewältigung durch erhöhte Selbstwirksamkeit sowie geringere Krankheitskosten vor allem durch weniger Arbeitsausfälle.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
10-1	Patienten mit einer axialen SpA sollten an einem strukturierten Schulungsprogramm teilnehmen, da die Krankheitsbewältigung verbessert und die Krankheitskosten reduziert werden.	B	1 / 2+

Kommentar: Die zugrunde liegende Studie hat ein kontrolliertes, quasirandomisiertes, prospektives multizentrisches Design.

10.2. Gesundheitsfördernde Verhaltensweise

Schlüsselfrage 13: Welche gesundheitsfördernde Verhaltensweise soll empfohlen werden (Nichtrauchen, Ernährung, (Freizeit) Sport, Selbsthilfegruppe)?

Rauchende Patienten mit axialer SpA haben eine größere Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit als nichtrauchende Patienten (BASFI 5.5 versus 3.8, $p=0.002$) [43], [216]. Das Ausmaß struktureller Läsionen (gemessen am BASRI) ist bei rauchenden Patienten höher als bei nichtrauchenden Patienten (OR 4.72) [392]. Rauchende AS Patienten haben mehr Schmerzen und eine höhere Krankheitsaktivität als nichtrauchende Patienten [393]. Diese Ergebnisse konnten in den zwei großen europäischen Frühkohorten bestätigt werden [394], [395], [134]. Zum Einfluss von Ernährung gibt es keine Daten. Daten über den Einfluss von (Freizeit)-Sport liegen ebenfalls nicht vor. Es gibt kontrollierte Studien, die Patienten ohne und mit regelmäßiger Bewegung sowie Patienten mit regelmäßiger Bewegung im Vergleich zu strukturierten Therapieprogrammen untersuchen (siehe Kapitel 8.3).

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
10-2	Patienten sollten mit dem Rauchen aufhören, da stärkere Einbußen der Funktionsfähigkeit und eine stärkere radiologische Progression bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern nachgewiesen sind.	B	2b

10.3. Selbsthilfegruppe

Die Datenlage zu Selbsthilfegruppen ist spärlich, da keine kontrollierten Studien oder größere Kohortenstudien vorliegen. Es liegen keine Daten zum Einfluss von Selbsthilfegruppen auf den Krankheitsverlauf vor. Experten gehen allerdings davon aus, dass Selbsthilfegruppen hilfreich in der Unterstützung von Patienten sein können [396]. Das betrifft sowohl die gegenseitige Beratung als auch die gemeinsame Organisation von Bewegungstherapie.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
10-3	Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen können hilfreich sein.	KKP	

Tabelle 12: Evidenztabelle für sämtliche in der Leitlinie zitierte Fall-Kontroll-Studien, Studiencharakteristika

Studie, Autor	Jahr	Population	Kontrolle	Ziel / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Althoff [145]	2012	39 Patienten mit AS	36 Patienten mit nr-axSpA	Ausmaß akut entzündlicher Veränderungen sowie chronischer Veränderungen im Ganzkörper-MRT	<p>SI-Gelenke: aktive Entzündung bei 92% der AS Patienten und bei 94% der Patienten mit nr-axSpA.</p> <p>WS: aktive Entzündung bei 53% der AS Patienten und bei 39% der Patienten mit nr-axSpA.</p> <p>Nicht signifikanter Trend zu mehr Entzündung bei AS Patienten.</p> <p>Bei chronischen Veränderungen bestand ein signifikanter Unterschied zwischen AS und nr-axSpA Patienten ($p=0.001$).</p> <p>Enthesitis war bei AS Patienten häufiger als bei nr-axSpA</p>	Die Hälfte der Patienten zeigten entzündliche Veränderungen außerhalb des Achsenskellettes.	3b
Aydin [188]	2010	19 AS-Patienten	21 gesunde Personen. Zusätzlich histomorphologische Darstellung der Achillessehne in 18 Rinderfüßen.	Sonografische Darstellung von Faserknorpel im Bereich der Achillessehne	Konturunterbrechung im Bereich des Faserknorpels zeigte sich bei allen Patienten mit SpA, die Dicke der Grenzlamelle unterschied sich nicht zwischen SpA Patienten und Kontrollen.	Diese Studie ist zu klein, um übertragbare Schlussfolgerungen ziehen zu können.	3b
Aydin [101]	2012	29 Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz	18 Patienten mit mechanischem Rückenschmerz	<p>Diagnostische Wertigkeit und prädiktiven Wert der ASAS Klassifikationskriterien für axiale SpA.</p> <p>Definition eines positiven MRTs der SI-Gelenke.</p> <p>Goldstandard: Diagnose einer SpA durch den Rheumatologen.</p> <p>FU 8 Jahre</p>	<p>83% der Patienten haben die Kriterien des Bildgebungsarmes erfüllt.</p> <p>62% haben die Kriterien des klinischen Armes erfüllt.</p> <p>Diagnostische Wertigkeit des MRT: Sensitivität 66%, Spezifität 94%, positive LR 11.8.</p> <p>Diagnostische Wertigkeit ASAS Klassifikationskriterien: Sensitivität 79%, Spezifität 89%, positive LR 7.1.</p>		3b

Studie, Autor	Jahr	Population	Kontrolle	Ziel / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Bakland [95]	2011	677 Patienten mit AS	677 nach Alter und Geschlecht gematchte Kontrollen aus der Gesamtbevölkerung	Berechnung der standardisierten Mortalitätsrate	Mortalität ist bei männlichen verglichen mit weiblichen Patienten erhöht (1.63 vs. 1.38, $p < 0.001$), mit 40% waren Herz-Kreislaufkrankungen die häufigste Todesursache, danach folgten Krebserkrankungen (26.8%) und Infektionen (23.2%).	Unterstreicht die Bedeutung kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit SpA.	3b
Bennett [165]	2009	174 konsekutive Patienten mit Rückenschmerzen	11 Kontrollpatienten	Diagnostische Wertigkeit der MRT (Wirbelsäule) bei Patienten mit axSpA. Goldstandard Diagnose des behandelnden Rheumatologen	64/174 Patienten erhielten die Diagnose axSpA durch den behandelnden Rheumatologen. Die Diagnose stimmte in 72% mit der Bildgebung überein. Weitere Diagnosen: WS Degeneration (n=45), maligne Erkrankungen (n=45), andere Erkrankungen (n=20).	Bei ≥ 3 Romanus-Läsionen in der Wirbelsäule bei jüngeren Patienten besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass eine SpA vorliegt (LR 12.4)	3b
Bennett [155]	2010	174 Patienten mit Rückenschmerzen	11 Kontrollpatienten	Diagnostischer Nutzen der fettigen Romanus-Läsion in der MRT der WS.	In 29/64 (31%) SpA Patienten zeigten sich fettige Romanus-Läsionen. In 6/45 (13%) Patienten mit WS Degeneration zeigten sich fettige Romanus-Läsionen. Der diagnostische Nutzen war bei Patienten mit SpA signifikant höher ($p < 0.05$, LR 4.7). Diagnostischer Nutzen stieg, wenn ≥ 5 fettige Degenerationen sichtbar waren (LR 12.6).	Wenn entzündliche Veränderungen im MRT der Wirbelsäule nicht sichtbar sind, können fettige Romanus-Läsionen für die Diagnosesicherung „SpA“ hilfreich sein.	3b
Bremander [51]	2011	935 Patienten mit AS	1.1 Mio Einwohner in Südschweden (Gesundheitsfürsorge Register)	Standardisierte Morbiditätsrate	Uveitis 3435 (95%CI 2855 – 40.98) Entzündliche Darmerkrankung 9.28 (95%CI 7.07 – 11.97) Ischämische Herzerkrankung 2.20 (95%CI 1.77 – 2.70) Diabetes mellitus 1.41 (95%CI 1.10 – 1.78)	Unterstreicht die Bedeutung der extraartikulären Manifestationen und der Komorbiditäten.	3b

Studie, Autor	Jahr	Population	Kontrolle	Ziel / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Choe [79]	2008	28 Patienten mit AS	27 nach Alter, BMI und Geschlecht gematchte freiwillige Probanden	Verdickung der Intima und Media der Arteria carotis (IMT)	IMT in AS Patienten 0.57 ± 0.07 IMT der Kontrollen 0.55 ± 0.05 , $p=0.38$	Bei jungen AS Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren ist die IMT nicht verbreitert. Siehe [80]	3b
de Miguel [190]	2011	113 Patienten mit SpA (Laufzeit < 2 Jahre).	81 nach Alter und Geschlecht gematchte Kontrollen (57 gesunde Kontrollen, 24 Patienten mit Uveitis ohne SpA)	Diagnostische Exaktheit des Madrid Sonographic Enthesitisindex (MASEI)	MASEI score: SpA 23.36 ± 11.4 , gesunde Kontrollen 12.26 ± 6.85 Kontrollen mit Uveitis 16.04 ± 9.4 , $p<0.001$	Männer sind hinsichtlich Enthesitis häufiger betroffen als Frauen.	3b
de Miguel [191]	2009	25 Patienten mit SpA (ESSG-Kriterien)	29 gesunde nach Geschlecht gematchte Kontrollen	Entwicklung des Madrid Sonographic Enthesitisindex (MASEI)	Sensitivität 83.3% Spezifität 82.8% positive LR 4.8	Es werden Sehnenverdickung, positives Doppler-Signal, Verkalkung und Erosionen beurteilt.	3b
Feydy [185]	2012	51 Patienten mit AS	24 Patienten mit mechanischem Rückenschmerz	Sensitivität und Spezifität von MRT und US bei Patienten mit Fersenschmerzen	MRT: Intra- oder periapeunorotische Signale zeigten eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 78%. MRT Knochenmarködem: Sensitivität 22%, Spezifität 86%. US: Kompositionsindex der frühen Sehnenbeteiligung (Sehneninhomogenität, Bursitis, Sehnenverdickung): Sensitivität 58%, Spezifität 87%.	Weder MRT noch US der Achilles-Sehne kann zur Unterscheidung zwischen Patienten mit AS und mit mechanischem Rückenschmerz beitragen.	3b
Gonzalez-Juanatey [80]	2009	64 Patienten mit AS	64 nach Alter und Geschlecht gematchte gesunde Kontrollen	Verdickung der Intima und Media der Arteria carotis (IMT)	IMT in AS Patienten 0.74 ± 0.21 IMT der Kontrollen 0.67 ± 0.14 , $p=0.01$.	Es besteht ein IMT Unterschied bei herzgesunden AS Patienten, Prädiktor für Carotis-Plaques war eine erhöhte BSG. Siehe [79]	3b

Studie, Autor	Jahr	Population	Kontrolle	Ziel / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Kristensen [313]	2011	139 Patienten mit AS, die mit einer TNF-Blocker Therapie begonnen haben	556 nach Alter und Geschlecht gematchte Einwohner Schwedens ohne AS	Veränderung der Anzahl an fehltagen unter einer Therapie mit einem TNF-Blocker	Bei baseline waren 24% der Patienten innerhalb der letzten 3 Monate arbeitsunfähig (RR 8.0 (95%CI 4.6-13.9), 12 Monate nach Beginn der Therapie mit einem TNF-Blocker fiel der Anteil auf 12% (RR 4.0 (95%CI 2.1-6.3),	Die Zeiten der Arbeitsunfähigkeit sind unter einer Therapie mit einem TNF-Blocker rückläufig.	3b
Kroon [198]	2012	76 Patienten mit AS, die eine kontinuierliche NSAR Therapie erhalten	74 Patienten mit AS, die eine NSAR Therapie bei Bedarf erhalten	Ausmaß der radiologischen Progression in der WS über 2 Jahre	Eine langsamere radiologische Progression unter der kontinuierlichen NSAR Therapie zeigte sich bei Patienten mit einem erhöhten CRP an Baseline.	Post-hoc Analyse aus einer RCT [256]	2b
Marzo-Ortega [153]	2009	54 Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz (ERS).	22 Kontrollen (11 Patienten mit mechanischem Rückenschmerz, 11 gesunde Freiwillige)	Bedeutung des Ausmaßes der Entzündung im MRT von SI-Gelenken und WS und Bedeutung des HLA-B27 Genstatus. FU 12 Monate	46/54 (85%) Patienten hatten ein Knochenmarködem (WS und SI-Gelenk) verglichen mit 40% in der Kontrollgruppe. Das Knochenmarködem war bei 96% im Bereich der SI-Gelenke und bei 23.5% im Bereich der WS ausgeprägt. Der Grad der Entzündung war bei den ERS Patienten stärker ausgeprägt. HLAB-27 ist sowohl mit dem Ausmaß der Entzündung als auch mit der Persistenz assoziiert.	Auch in frühen Krankheitsstadien kann die WS von Entzündungen betroffen sein.	3b
Peters ([81]	2010	59 Patienten mit AS	30 gesunde Kontrollen	Verdickung der Intima und Media der Arteria carotis (IMT)	IMT in AS Patienten 0.62 ± 0.09 IMT der Kontrollen 0.57 ± 0.09 , $p=0.02$.	Diese Studie zeigt einen Unterschied der IMT bei herzgesunden Patienten mit AS	3b
Plasqui] [397]	2012	25 Patienten mit AS	25 nach Alter, Geschlecht und BMI gematchte gesunde Kontrollpatienten	Tägliche körperliche Aktivität (gemessen mit Accelerometer), körperliche Fitness (gemessen mit Ergometer) und fettfreie Masseindex (FFMI)	Kein Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen	Diese Studie ist zu klein um übertragbare Schlussfolgerungen ziehen zu können.	3b

Studie, Autor	Jahr	Population	Kontrolle	Ziel / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Poddubnyy [200]	2010	152 Patienten mit AS	116 Patienten mit nr-axSpA	hs-CRP Spiegel werden mit CRP der Routinemessung verglichen	Bei AS Patienten mit normalem CRP gab es bei den Patienten mit erhöhtem hs-CRP einen Trend zu vermehrten Schmerzen und Morgensteifigkeit. Bei Patienten mit nr-axSpA korrelierte hsCRP mit Enthesitis-Symptomen.	Es zeigte sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messmethoden.	3b
Rennie [161]	2009	49 Patienten mit AS	6 gematchte Kontrollen	Analyse der Verteilung des Knochenmarködems in der WS (STIR Aufnahmen).	BWS zeigte in 45% und LWS in 35% ein Knochenmarködem, die lateralen Kompartimente waren zwischen 18 – 37% betroffen.	Diese Studie ist zu klein um übertragbare Schlussfolgerungen ziehen zu können.	3b
Ruta [20]	2011	60 Patienten mit SpA (ESSG-Kriterien) mit 600 untersuchten Enthesen	60 Patienten mit RA und 30 gesunde Patienten	Häufigkeit der (subklinischen) Enthesitis (körperliche Untersuchung, US)	Die körperliche Untersuchung zeigte bei 56/600 (9.3%) SpA Patienten eine Enthesiopathie, US zeigte bei 331/600 (60.8%) SpA Patienten mindestens ein Zeichen einer Enthesitis.	US ist sensitiver als die körperliche Untersuchung, die Bedeutung der Minimalbefunde in der US-Untersuchung ist allerdings unklar.	3b
Spadaro [186]	2009	45 Patienten mit SpA (ESSG-Kriterien)	30 gesunde Kontrollen	Untersuchung der SI-Gelenke: Vergleich zwischen Ultraschall gestützter Untersuchung und körperlicher Untersuchung	Ein Erguss im SI-Gelenk zeigte sich im US bei 38.9% der SpA Patienten und bei 1.7% der Kontrollpatienten ($p < 0.001$). US alleine hat eine LR von 2.67, in Kombination mit einem weiteren klinischen Zeichen erhöht sich die diagnostische Sicherheit (LR 4.04).	US ist der körperlichen Untersuchung überlegen.	3b
Strobel [195]	2012	15 Patienten mit AS	13 Patienten mit mechanischem Rückenschmerz	Wertigkeit des PET/CT zur Diagnose einer SI-Gelenksarthritis	Sensitivität 80%, Spezifität 77% (Goldstandard konventionelles Röntgen)	Diese Studie ist zu klein, um den Stellenwert des quantitativen PET/CT zu beurteilen.	3b

Studie, Autor	Jahr	Population	Kontrolle	Ziel / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Tarner [243]	2009	12 männliche Patienten mit AS	12 männliche gesunde Kontrollen	Effekt einer Ganzkörperhyperthermie auf Zytokinspiegel (Körper-Zieltemperatur 38.5°C)	Bei AS Patienten bewirkt eine milde Ganzkörperhyperthermie eine signifikante Reduktion um 40-50% aller gemessenen Zytokinen.	Diese Studie ist zu klein um übertragbare Schlussfolgerungen ziehen zu können.	3b
Ünlü [187]	2007	39 Patienten mit AS	14 gesunde Kontrollen	Bedeutung der farbkodierten Duplex-Sonografie in der Detektion von Entzündungen im Bereich der WS und der SI-Gelenke. Widerstands-Index diente als Zielgröße	Widerstands-Index bei Patienten mit AS war niedriger als die Werte in der Kontrollgruppe. Widerstands-Index stieg unter einer Therapie mit TNF-Blockern signifikant an.	Diese Studie ist zu klein um übertragbare Schlussfolgerungen ziehen zu können	3b
Villiger [309]	2010	26 Patienten mit SpA (ESSG Kriterien)	102 gesunde Probanden	Untersuchung der Charakteristik von Spermien bei Patienten mit und ohne TNF-Blocker Therapie	Spermien Abnormalitäten (Motilität und Vitalität) fanden sich in 10/11 SpA Patienten ohne TNF-Therapie. Es fand sich kein Unterschied in der Qualität der Spermien zwischen den Patienten mit TNF-Blocker Therapie und den gesunden Kontrollen.	Spermien Auffälligkeiten fanden sich bei SpA Patienten mit Krankheitsaktivität	3b
Vosse [27]	2009	231 778 Patienten mit einer Wirbelkörperfraktur (Kohorte der Allgemeinmedizin in den Niederlanden)	231 778 nach Alter und Geschlecht gematchte Kontrollen	Risiko eine Wirbelkörperfraktur zu erleiden, bei 758 Patienten mit AS.	AS Prävalenz bei Patienten mit Wirbelkörperfraktur 0.18%. AS Prävalenz bei Patienten ohne Wirbelkörperfraktur 0.15%. Patienten mit AS haben ein erhöhtes Risiko eine Wirbelkörperfraktur zu erleiden (OR 3.26; 95%CI 1.51 – 7.02)	Das Risiko eine Wirbelkörperfraktur zu erleiden ist bei AS Patienten deutlich erhöht.	3b
Weber [144]	2009	35 Patienten mit AS 25 Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz (ERS) (Dauer < 24 Monate)	35 nach Alter und Geschlecht gematchte gesunde Kontrollen	Diagnostischer Nutzen der Ganzkörper-MRT	Diagnostischer Nutzen am größten, wenn ≥ 2 Glanzecken betroffen sind: AS Patienten mit Sensitivität 69%, Spezifität 94%, LR 12, Patienten mit ERS Sensitivität 32%, Spezifität 96%, LR 8.	Ergebnisse wurden in einer Population mit Patienten < 45 Jahren erhoben	3b

Studie, Autor	Jahr	Population	Kontrolle	Ziel / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Weber [156]	2010	75 Patienten mit AS, 27 Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz (ERS), 26 Patienten mit unspezifischem Kreuzschmerz	59 gesunde Kontrollen < 45 Jahre	Diagnostischer Nutzen der MRT der SI-Gelenke bei SpA.	Diagnostischer Nutzen der MRT der SI-Gelenke bei AS (Sensitivität 90%, Spezifität 97%, positive LR 44.6) und bei Patienten mit ERS (Sensitivität 50%, Spezifität 97%, positive LR 26.0) hoch	Diagnostischer Nutzen basiert auf dem Nachweis von Knochenmarködem	3b
Weber [157]	2010	30 zufällig ausgewählte Patienten mit AS aus der Weber Kohorte von [The diagnostic utility] 2010]	34 zufällig ausgewählte Kontrollen aus der Weber Kohorte von [The diagnostic utility] 2010]	Aussagekraft struktureller Läsionen in den SI-Gelenken (MRT Darstellung)	Strukturelle Läsionen im SI-Gelenk fanden sich bei 98% der AS Patienten (davon in 80.4% Erosionen und in 87.3% Fettinfiltrationen) und bei 64% der Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz.	Diagnostische Aussagekraft ließ sich durch Training mit Fokus auf chronischen Läsionen steigern.	3b
Wick [94]	2008	1471 Patienten mit AS, die zwischen 1948 und 1975 mit ²²⁴ Ra behandelt wurden.	1324 Patienten mit AS ohne Behandlung mit ²²⁴ Ra	Erwartete und beobachtete Anzahl an Leukämie in der Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe	Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 25 Jahren war die Anzahl an akuter myeloischer Leukämie signifikant höher als in der Kontrollgruppe (p=0.003).	²²⁴ Ra ist in Deutschland nicht mehr zugelassen.	3b
Weismann [398]	2010	145 AS Patienten	306 Patienten mit mechanischem Rückenschmerz	Entwicklung eines Fragebogens, welcher die Differenzierung zwischen Patienten mit SpA und mit mechanischem Rückenschmerz, erlaubt.	Die 12 ausgewählten Items zeigen eine Sensitivität von 67.4 und eine Spezifität von 94.6%.	Fragebogen zielt auf die Erkennung von AS Patienten innerhalb einer Population mit Rückenschmerzen.	4

* AS=ankylosierende Spondylitis; axSpA=axiale SpA; BMI=Body-Mass-Index; BSG=Blutsenkungsgeschwindigkeit; CI=Konfidenzintervall; CRP=C-reaktives Protein; FU=Follow-up; hs-CRP= High-sensitivity CRP; IMT=Intima-Media-Dicke; LR=Likelihood-Ratio; MRT=Magnetresonanztomografie; RA=rheumatoide Arthritis; nr-axSpA=nicht-röntgenologische axiale SpA; RR=relatives Risiko; SpA=Spondyloarthritis; SI-Gelenke=Sakroiliakgelenke; US=Ultraschall; WS=Wirbelsäule.

Tabelle 13: Evidenztable für sämtliche in der Leitlinie zitierte Kohortenstudien, Studiencharakteristika

Studie		Population	Fokus / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Autor	Jahr					
Arends [320]	2011	220 Patienten mit AS, die neu auf eine Therapie mit einem TNF-Blocker eingestellt werden	Prädiktoren für das Ansprechen auf eine Therapie mit TNF-Blocker	Prädiktiv waren junges Alter, männliches Geschlecht, hoher ASDAS, hohe BSG/CRP und Vorhandensein einer peripheren Arthritis. Ein hoher BASDAI Wert korrelierte mit dem Abbrechen der TNF-Blocker Therapie	Studie bestätigt die bereits bekannten Faktoren	2b
Baraliakos [302]	2007	33 AS Patienten	Effekt einer 4-jährigen Therapie mit Infliximab auf die Entstehung struktureller Veränderungen an der WS (gemessen mit dem mSASSS)	Mittlere Veränderung über 4 Jahre 1.6±2.6 mSASSS Einheiten in der Infliximab Kohorte. Im Vergleich zu einer historischen Kohorte (OASIS) zeigte sich eine Reduktion der Progression struktureller Veränderungen unter einer 4-jährigen Therapie mit Infliximab	Patienten mußten bei Baseline mindestens einen Syndesmophyten aufweisen (mSASSS>2)	3b
Bennett [159]	2008	50 Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz (Symptomatik < 2 Jahre), 40 Patienten beendet die FU Periode	Eignet sich das Ausmaß der Sacroiliitis (Bildgebung mit MRT der SI-Gelenke) als Prädiktor für die Entwicklung einer AS, FU nach 8 Jahren.	Baseline: 83% der Patienten hatten eine Sacroiliitis, 12% hatten eine AS. FU: 33% der Patienten hatten eine AS. Die Kombination einer schwergradigen Sacroiliitis und eines positiven HLA-B27 Befundes war prädiktiv für die Entwicklung einer AS (LR 8.0, Spezifität 92%).	Die Kombination von schwergradigen Sacroiliitis und einem positiven HLA-B27 sind Indikatoren für die Entwicklung einer AS	3b
Boonen [9]	2010	142 Patienten mit AS	Analyse der AU Zeiten und Einschränkungen bei häuslichen Tätigkeiten.	12% der erwerbstätigen Patienten hatten eine AU innerhalb von 2 Wochen vor Studieneinschluß. 53% Patienten gaben eine Einschränkung der Produktivität an. Von der Gesamtpopulation gaben 71% der Patienten gaben Einschränkungen bei häuslichen Tätigkeiten.	Die Einschränkung der Arbeitsfähigkeit erstreckt sich nicht nur auf die Erwerbstätigkeit, sondern auch auf den Bereich der häuslichen Tätigkeiten.	2b
Brandt [108]	2007	350 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (> 3 Monate, Beginn der Rückenschmerzen < 45 Jahre) ohne bekannte Diagnose.	Überweisungsmerkmal: entzündlicher Rückenschmerz, Sakroiliitis im Röntgen, positiver Befund für HLA-B27. Goldstandard: Diagnose des Rheumatologen.	SpA Diagnose wurde bei 34.2% der Patienten gestellt bei denen ein Überweisungsmerkmal positiv war. Diagnose einer SpA wurde bei 62.6% der Patienten gestellt, wenn mehr als ein Überweisungsmerkmal positiv war. Bei 9.1% hielt der Rheumatologie die Diagnose „SpA“ für möglich.	siehe [111]	3b
Chiwchanwisaakit [123]	2011	100 Patienten mit AS (Datenquelle A: 38 Patienten stammen aus einer klinischen Kohorte, Datenquelle B: 62 Patienten stammen aus einer RCT	Beziehung zwischen fokaler Fettinfiltration (MRT der WS) und der Entwicklung von Syndesmophyten innerhalb eines Zeitraumes von 2 Jahren.	Syndesmophyten entstehen signifikant häufiger in Wirbelkörperrechen, die bei Studieneinschluß eine fettige Degeneration zeigten (Daten A: 10.2 bzw Daten B: 6.5%) verglichen mit Patienten ohne fettiger Degeneration (Daten A: 3.1 bzw Daten B: 1.4%).	Vorläufige Ergebnisse, die in größeren Kohorten überprüft werden müssen.	2b

Studie		Population	Fokus / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Autor	Jahr					
Chung [395]	2012	647 Patienten mit axSpA (Teil der DESIR Kohorte)	Einfluss des Rauchens auf die Ausprägung der SpA.	Multivariate Analyse zeigt, dass Rauchen mit einem früheren Erkrankungsbeginn, einer höheren Krankheitsaktivität und einem schlechteren Funktionsstatus verknüpft ist.	GESPIC zeigt ähnliche Daten [131, 134, 199]	2b
Chung [115]	2011	708 Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz (DESIR Kohorte).	Einfluss von HLA-B27 auf die klinische Präsentation der Patienten	Multivariate Analyse zeigt, dass HLA-B27 mit einem früheren Erkrankungsbeginn (-2.6), kürzer Diagnoseverzögerung (-1.02) und stärker ausgeprägter Entzündung im MRT der SI-Gelenke (OR 2.13) und der WS (OR 1.59) verknüpft ist.	HLA-B27 begünstigt einen frühen Krankheitsbeginn mit ausgeprägter Entzündung.	2b
Collantes [50]	2007	1385 Patienten mit SpA (ESSG Kriterien), AS= 842, PsA=290, uSpA=205, ReA=16, IBP=13, Juvenile-SpA=13 (REGISPONDER Kohorte)	Sozio-demographische Charakteristika, klinische Ausprägung, Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit.	54% mit prädominant axialer SpA, 20% mit prädominant peripherer SpA, 24% mit gemischter Form. 0.6% der Patienten litten an einer isolierten Enthesitis. Psoriasis 25%, Uveitis 16%, CED 4%.	Darstellung von Patientencharakteristika des spanischen SpA Registers (siehe [15])	2b
D'Agostino [189]	2011	118 Patienten mit Verdacht auf SpA	Klinische Untersuchung und Bildgebung mit Fokus auf einer Power-Doppler Untersuchung (PDUS) von 7 Enthesitis Lokalisationen, Goldstandard Diagnose eines Rheumatologen nach 2 Jahren.	Diagnose einer SpA bei 51 Patienten und Diagnose einer anderen Erkrankung als SpA bei 48 Patienten. Sensitivität des PDUS 76.5, Spezifität 81.3%. Voraussetzung mindestens eine vaskularisierte Entthese.	PDUS kann in ausgewählten Fällen hilfreich sein.	2b
Devauchelle-Pensec [194]	2012	100 Patienten mit Verdacht auf SpA (ECHOSPA Kohorte), CT des Beckens wurde bei den Patienten durchgeführt die entweder Unklarheiten im Röntgenbild der SI-Gelenke oder bei Patienten mit Gesäßschmerzen > 6 Monate.	Diagnostische Wertigkeit der CT des Beckens zur Diagnose einer Sakroiliitis in der Diagnosesicherung bei vermuteter SpA.	Übereinstimmung zwischen den Auswertern (Interreader reliability): Röntgen SI-Gelenke κ 0.59; CT SI-Gelenke κ 0.9. Übereinstimmung zwischen Röntgen SI-Gelenke und CT SI-Gelenke war gering für die Gradeinteilung der Sakroiliitis (κ 0.08). 3.5% der Patienten hatten eine definitive Sakroiliitis gemäß der Röntgenaufnahme und 18.5% der Patienten hatten eine definitive Sakroiliitis gemäß der CT Aufnahme.	Eine definitive Sakroiliitis wird bei alleiniger Röntgenaufnahme unterschätzt.	2b
de Vries [201] A	2009	155 Patienten mit AS	Analyse von BSG und CRP unter Therapie mit TNF-Blockern, Untersuchungszeitraum 3 Monate.	BSG und CRP fallen unter TNF-Blocker Therapie signifikant ab. Normalwerte für CRP und BSG waren mit einem Nicht-Ansprechen auf eine TNF-Blocker Therapie assoziiert.		3b

Studie		Population	Fokus / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Autor	Jahr					
Dougados [394]	2011	708 Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz (DESIR Kohorte).	Sozio-demographische Charakteristika, klinische Ausprägung, Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit	181 Patienten erhielten Diagnose AS, 475 die Diagnose einer nr-axSpA.		2b
Glintborg [322]	2010	842 Patienten mit AS (DANIBO Register)	Unter einer Therapie mit TNF-Blockern wird die Höhe der Krankheitsaktivität, die Behandlungsdauer und Prädiktoren für die Weiterführung der Therapie mit TNF-Blockern beschrieben	BASDAI50% Antwort nach 6 Monaten bei 63% der Patienten. 1-Jahres (bzw. 2-Jahres) Überleben der medikamentösen Therapie: 74% (bzw. 63%). Prädiktoren für eine Fortführung der Therapie: männliches Geschlecht und erhöhte Entzündungswerte.	Daten stammen aus dem größten skandinavischen Register	2b
Heiberg [319]	2009	249 Patienten mit AS (NOR-DMARD Register). von insgesamt 1286 Patienten	1-Jahres Überleben der TNF-Blocker bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen (847 RA, 172 PsA, 249 AS)	1-Jahres Überlebensrate der TNF-Blocker Therapie bei RA 65.4%, bei PsA 77.3% und bei AS 77.5%.	AS Patienten haben die höchste 1-Jahres Überlebensrate.	2b
Hermann [109]	2009	92 Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz	Diagnostische Wertigkeit von Anamnese, klinischer Untersuchung und Bildgebung zur Diagnose einer SpA. Goldstandard: Diagnose des Rheumatologen.	Diagnose einer SpA wurde bei 33% der Patienten gestellt. Bei 67% der Patienten wurde eine nicht-entzündliche Ursache der Rückenschmerzen diagnostiziert. Nächtliches Erwachen, positive Calin Kriterien für ERS und positives HLA-B27 bzw erhöhte Entzündungsparameter (alle mit LR >3) waren mit der Diagnose einer SpA assoziiert.		3b
Heuft-Dorenbosch [104]	2007	68 Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz (Dauer < 2 Jahre)	Klinische Manifestation, Bildgebung, Klassifikationskriterien	57/68 erfüllten ESSG Kriterien, 48/68 erfüllten Amor Kriterien, 44/68 erfüllten Berlin Kriterien, 14/69 erfüllten modifizierte New-York Kriterien.	Bereits 20% der Patienten hatten nach einer Laufzeit von lediglich 2 Jahren eine AS	3b
Kristensen [296]	2010	243 AS Patienten in Südschweden (SSATG Register)	Klinische Manifestation, Bildgebung, Klassifikationskriterien	2-Jahres Überlebensrate der TNF-Blocker Therapie bei AS 74%. Vorhandensein einer peripheren Arthritis (HR 0.49 (95%CI 0.25-1.04) und männliches Geschlecht (HR 0.36 (95%CI 0.19-0.68) war prädiktiv für die Weiterführung der Therapie mit einem TNF-Blocker.		3b
Lie [339]	2011	NOR-DMARD Kohorte (n=514)	Wirksamkeit der TNF-Blocker bei Patienten mit einem Wechsel des TNF-Blocker Präparates	77 Patienten wechselten auf einen zweiten TNF-Blocker (ungenügendes Therapieansprechen auf den ersten TNF-Blocker (43%) sowie Nebenwirkungen (57%)). ASAS-40 in in Woche 12 bei 38% der Patienten ohne Wechsel und bei 31% der Patienten mit Wechsel.	Die Krankheitsaktivität war bei den Patienten, die gewechselt haben, im Verlauf höher als bei Patienten ohne Wechsel.	2b

Studie		Population	Fokus / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Autor	Jahr					
Lord [323]	2010	261 Patienten mit AS (BSRBR Register)	Prädiktoren für das Ansprechen auf eine Therapie mit TNF-Blockern	52% der Patienten hat nach 6-monatiger Therapie ein BASDAI-50 Ansprechen, erhöhte Entzündungsparameter (0.9 (95%CI 0.2-1.5) waren prädiktiv für eine stärkere BASDAI Reduktion. Patienten mit hohen BASFI Werte sprachen schlechter auf eine Therapie an (1.1. (95%CI 0.3-2.0)	Ergebnisse wurden in mehreren anderen Studien bestätigt.	2b
Machado [208]	2011	NOR-DMARD Kohorte (n=477), ASSERT Studienkohorte (n=223).	Festlegung des ASDAS Schwellenwerten für Krankheitsaktivitätsstadien, Festlegung des ASDAS Schwellenwertes für eine Verbesserung	Krankheitsaktivität: 4 Stadien wurden definiert: inaktive Erkrankung (<1.3), moderate (1.3 - 2.1), hohe (2.1 - 3.5) und sehr hohe (>3.5) Krankheitsaktivität. Klinische Verbesserung wird ab einem Schwellenwert von ≥ 1.1 definiert, bedeutsame Verbesserung wird ab einem Schwellenwert von ≥ 2.0 definiert	ASDAS ist durch die Einbeziehung des ASDAS ein wichtiger Parameter für die Einschätzung der Krankheitsaktivität geworden.	2b
Madsen [158]	2010	94 Patienten mit SpA (ESSG Kriterien)	Prognostische Bedeutung von MRT Veränderungen der SI-Gelenke innerhalb eines Zeitraumes von 2-7 Jahren. Methode: dänische Scoring Methode zur Evaluierung der SI-Gelenke.	Aktivitäts-Score ≥ 3 : Sensitivität von 83%, Spezifität von 75%. Chronizitätsgrad ≥ 4 : Sensitivität von 86%, Spezifität von 75%. Erosions-Score: Sensitivität von 83%, Spezifität von 75%. Koexistenz von akuten und chronischen Veränderungen in 75% der Patienten.	Manifeste MRT Veränderungen in den SI-Gelenken zu Baseline korrelierte mit der Progression chronischer Veränderungen und mit dem Übergang in eine AS.	3b
Madsen [151]	2010	94 Patienten mit SpA (ESSG Kriterien)	Entwicklung eines MRT Scores zur Graduierung der SI-Gelenke unter Einbeziehung von aktiv entzündlichen und chronischen Veränderungen.	Gute Übereinstimmung zwischen und innerhalb der Auswerter mit 0.86 bzw. 0.90. Score für aktiv entzündliche Veränderungen wird durch Entzündung am ligamentären Gelenkanteil verursacht. AS Patienten hatten mehr Erosionen als SpA Patienten.		3b
Madsen [152]	2010	40 Patienten mit SpA	Vergleich von 2 MRT Techniken (STIR und Fett-gesättigte T1 mit Gadolinium) zur Beurteilung von Veränderungen im SI-Gelenk bei Patienten mit SpA.	In 60 von 80 Gelenken traten entzündliche Veränderungen auf. Beide Techniken korrelierten signifikant hinsichtlich der Detektion entzündlicher Veränderungen.	STIR Aufnahme eignet sich gut zur Detektion von entzündlichen Veränderungen in den SI-Gelenken bei Patienten mit SpA.	3b
Madsen [177]	2010	95 Patienten mit SpA (ESSG Kriterien)	Entwicklung und Validierung eines MRT Scores zur Charakterisierung aktiver und chronischer Veränderungen in der WS.	56 Pat hatten SpA-assoziierte Läsionen in der Wirbelsäule, MRT Score für chronische Läsionen korrelierte nicht mit dem Schweregrad der Veränderungen im Röntgenbild.	Es ist schwierig chron. Veränderungen im MRT mit dem Rö-Bild zu vergleichen, da Syndesmophyten im MRT nur schlecht zu erkennen sind und Fett sich nicht im Röntgen darstellen lassen.	3b

Studie		Population	Fokus / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Autor	Jahr					
Maksymowyc h [122]	2009	29 Patienten mit AS	Analyse entzündeter Wirbelkörpererecken im MRT. Entstehen im Bereich von Entzündungen häufiger Syndesmophyten als im Bereich von nicht-entzündeten Wirbelkörpererecken?	Syndesmophyten entstehen signifikant häufiger in entzündeten Wirbelkörpererecken (20%) im Vergleich zu nicht-entzündeten Wirbelkörpererecken (5.1%).	Siehe [125]	3b
Montala [28]	2011	230 Patienten mit SpA (Teil der REGISPONDER Kohorte). Zufallsstichprobe aus dem spanischen Register mit AS Patienten, bei denen eine laterale BWS und LWS Aufnahme vorlag.	Analyse der Prävalenz der Wirbelkörperfrakturen, 176 Patienten konnten mit einem semiautomatischem System analysiert werden.	Prävalenz Wirbelkörperfrakturen 32.4% (95%CI 25.5 – 39.3%), 82 thorakal mit milder Symptomatik. 56.1% der Patienten hatte 1 Fraktur, 26.3% der Patienten hatten mehr als 2 Frakturen. Alter ist unabhängiger Risikofaktor.	Die Beurteilung durch semiautomatische Systeme kann problematisch sein	2b.
Pedersen [124]	2012	60 Patienten mit SpA (ESSG Kriterien) (BIO-SPA Kohorte)	Assoziation zwischen Entzündungsmarkern (u.a. CRP, IL-6), Knorpelumbau (u.a. MMP) und Knochenumsatz (u.a. CTX-1) sowie der im MRT sichtbaren Entzündung in SI-Gelenk und WS und der radiologischen Progression bei Patienten mit axialer SpA, die mit einer TNF-Blocker Therapie beginnen.	Fokus lag auf der Neuentwicklung von Syndesmophyten. Syndesmophyten sind dann häufiger entstanden, wenn Entzündungsmarker stark reduziert werden konnten. Persistierende Entzündung war mit einer fehlenden radiologischen Progression assoziiert.	Es scheint eine Verbindung zwischen dem Rückgang der Entzündung und der Neuentstehung von Syndesmophyten zu bestehen. Siehe Maksymowyc h	3b
Pedersen [125]	2011	50 Patienten mit AS	Einfluss einer TNF-Blocker Therapie auf die Entzündung von Wirbelkörpererecken. Hypothese wird getestet, ob der Rückgang der Entzündung einer Wirbelkörpererecke im Verlauf von 2 Jahren zu einem neuen Syndesmophyten führt.	Syndesmophyten sind bei den Patienten häufiger entstanden, wo die TNF-Blocker Therapie zu einem Rückgang der Entzündung in der Wirbelkörpererecke geführt hat (42.9%) im Vergleich zu Patienten, wo nie eine Entzündung an der Wirbelkörpererecke vorgelegen hat (2.4%).	Interpretation der Ergebnisse ist durch die geringe Anzahl neuer Syndesmophyten innerhalb von 2 Jahren erschwert. MRT Veränderungen können möglicherweise Hinweis auf die radiologische Progression geben. Siehe [123]	3b

Studie		Population	Fokus / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Autor	Jahr					
Pedersen [210]	2010	60 Patienten mit SpA, die mit TNF-Blockern behandelt wurden	Änderungssensibilität des ASDAS und Vergleich des ASDAS mit konventionellen Messungen der Krankheitsaktivität (BASDAI, CRP und MRT Score).	ASDAS hat eine sehr hohe Empfindlichkeit, ASDAS Veränderungen korrelierte mit der Veränderung der Vergleichsparameter. ASDAS hat eine Wirkstärke von 2.04 und eine Standardabweichung der Messwerte von 1.45.		2b
Pigge [366]	2008	8 Patienten mit AS.	Kann eine präoperative Planung einer Korrekturosteotomie den postoperativen Winkel (bestehend aus sagittal vertikaler Achse und Kreuzbein-Endplatten-Winkel) vorhersagen.	Der mittlere Korrekturwinkel betrug 35°, minimal sollte ein Kreuzbein-Endplatten-Winkel von 15° erreicht werden.	Einzige Studie mit allerdings sehr kleiner Fallzahl, die prospektiv eine operative Maßnahme untersucht.	3b
Poddubny [131]	2011	210 Patienten mit axSpA (GESPIC Kohorte), davon 95 Patienten mit einer nr-axSpA.	Progression der Sacroiliitis bei Patienten mit axialer SpA innerhalb von 2 Jahren. Analyse der Prädiktoren für eine röntgenologische Progression.	11.6% der Patienten zeigten einen Progress von nr-axSpA in eine AS innerhalb von 2 Jahren. CRP war ein starker Prädiktor für einen Progress (OR 3.65).	Entzündung scheint ein wesentlicher Faktor der radiologischen Progression zu sein.	2b
Poddubny [134]	2012	210 Patienten mit axSpA (GESPIC Kohorte)	Rate der radiologischen Progression (definiert als Verschlechterung des mSASSS \geq 2 Einheiten), Analyse der Prädiktoren für eine radiologische Progression. FU 2 Jahre	20% der AS Patienten zeigten eine radiologische Progression und 7.4% der Patienten mit nr-axSpA. Prädiktoren: Syndesmophyten bei Studieneinschluss (OR 6.29), erhöhtes CRP (OR 3.81) und Zigarettenkonsum (OR 2.75).	HLA-B27 war kein Prädiktor für eine radiologische Progression.	2b
Poddubny [199]	2012	164 Patienten mit axSpA (GESPIC-Kohorte), 88 AS Patienten, 76 Patienten mit nr-axSpA.	Einfluss der NSAR Einnahme auf die radiologische Progression der WS, Beobachtungszeitraum 2 Jahre.	Hoher NSRA Gebrauch (NSAR Index \geq 50 gemäß ASAS) bei AS Patienten führte zu einer geringen Rate der radiologischen Progression (OR 0.15, 95%CI 0. – 0.96). Dieser Effekt war besonders bei Patienten mit vorbekannten Syndesmophyten und mit einem erhöhten baseline CRP zu beobachten. Bei Patienten mit nr-axSpA war dieser Effekt nicht zu beobachten.	Um Effekte der radiologischen Progression bei Patienten mit nr-axSpA Gruppe beobachten zu können, ist der Beobachtungszeitraum von 2 Jahren zu kurz.	2b

Studie		Population	Fokus / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Autor	Jahr					
Poddubnyy [111]	2011	560 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (> 3 Monate, Beginn der Rückenschmerzen < 45 Jahre) ohne bekannte Diagnose.	<u>Strategie 1:</u> 1 von 3 Überweisungsmerkmal aus entzündlichem Rückenschmerz, Sakroiliitis im Röntgen, HLA-B27+. <u>Strategie 2:</u> 2 von 5 Überweisungsmerkmalen aus obigen + positive Familienanamnese oder gutes Ansprechen auf NSAR. Goldstandard: Diagnose des Rheumatologen.	Strategie 1: Diagnose einer SpA wurde bei 41.8% der Patienten gestellt (n=318). Strategie 2: Diagnose einer SpA wurde bei 36.8% der Patienten gestellt (n=242).	Strategie welche? ist eine praktikable Methode.	3b
Rojas-Vargas [15]	2009	150 Patienten mit SpA (ESSG Kriterien) (REGISPONDER Register).	Analyse der klinischen Manifestation.	Rückenschmerz und Arthritis der unteren Extremität sind das führende Symptom.	Siehe [50]	2b
Rudwaleit [3]	2009	649 Patienten mit chronischen Rückenschmerz	Entwicklung von Klassifikationskriterien für die axSpA	60.2% der Patienten erhielten die Diagnose einer axSpA. 70% der Patienten erfüllten nicht die modifizierten New-York-Kriterien (und wurden als nr-axSpA benannt). Sensitivität 82.9%, Spezifität 84.4%.	Die axSpA kann über einen klinischen Arm und einen Arm mit führender Bildgebung klassifiziert werden.	2b
Rudwaleit [48]	2009	462 Patienten mit axialer SpA, 236 Patienten mit AS und 226 Patienten mit nr-ax SpA.	Gibt es einen Unterschied zwischen Patienten mit AS und mit nr-axSpA in Bezug auf klinische Manifestation und Krankheitsaktivität.	In beiden Gruppen unterschied sich die Häufigkeit klinischer Manifestationen, von HLA-B27 und der Höhe der Krankheitsaktivität nicht. Männliches Geschlecht (OR 2.38, 95%CI 1.2 – 4.7) und ein erhöhtes CRP (OR 1.85, 95%CI 0.9 – 3.56) waren mit der Entstehung einer röntgenologisch darstellbaren Sakroiliitis assoziiert.	Erhöhtes Risiko eine AS zu entwickeln besteht bei männlichen Patienten und bei Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern.	2b
Salaffi [139]	2007	95 Röntgenbilder der Wirbelsäule von AS Patienten.	Analyse der Zuverlässigkeit, Durchführbarkeit und Unterscheidungsfähigkeit von 2 Scores zur Analyse von Veränderungen an der Wirbelsäule (mSASSS und BASRI-Wirbelsäule), FU Periode 3 Jahre.	BASRI: Zuverlässigkeit (intra und inter-observer ICC) mit 0.75 bzw. 0.83. mSASSS: Zuverlässigkeit (intra und inter-observer ICC) mit 0.87 bzw. 0.94. mSASSS ist die empfindlichere Scoring Methode.	Beide Scores werden überwiegend in Studien zur Analyse der radiologischen Progression eingesetzt; in der klinischen Routine haben sie sich nicht durchgesetzt.	3b

Studie		Population	Fokus / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Autor	Jahr					
Sampaio-Barros [113]	2010	111 Patienten mit SpA (ESSG oder Amor Kriterien)	Analyse des Langzeitverlaufes, FU Periode nach 5, 7 und 10 Jahren.	24.3% entwickelten eine AS, 22.5% entwickelten eine Remission. Patienten mit positivem HLA-B27 (OR 6.7, 95%CI 11.45 – 39.4) und Gesäßschmerz (OR 6.21, 95%CI 1.6 – 24.2) entwickelten signifikant häufiger eine AS.	Die relative große Anzahl an Remissionen innerhalb von 10 Jahren ist bemerkenswert.	3b
Song [207]	2009	692 Patienten mit AS	Vergleich von Original-BASDAI mit mini-BASDAI (ohne Frage 3 und 4) bei Patienten mit axialer Manifestation.	Mini-BASDAI korrelierte nicht besser als der originale BASDAI mit anderen Parametern der Krankheitsaktivität. Die Wirkstärke zwischen BASDAI und mini-BASDAI war vergleichbar hoch.	Kein Vorteil durch eine kürzere Version.	2b
Toussiro [70]	2011 ?	Französische Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen, die eine Therapie mit TNF-Blockern erhalten, Beobachtungszeitraum 2 Jahre, Patienten hatten vor Beginn der Therapie mit TNF-Blockern keine intestinalen Erkrankungen.	Neuauftritt einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED).	16 Patienten wurden gemeldet (12 AS, 1 RA, 1 PsA, 2 JIA). 14 Patienten erhielten Etanercept, 2 Patienten erhielten Infliximab. Histologisch wurde bei 8 Patienten ein Morbus Crohn, bei 6 Patienten eine Crohn-like Syndrom, bei 1 Patienten eine indeterminierte Kolitis und bei 1 Patienten eine Colitis ulcerosa diagnostiziert.	Therapie mit dem Fusionsprotein Etanercept scheint eine höhere Rate an CED zu verursachen als monoklonale Antikörper. Nach Umstellung auf eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern kam es zu einer Remission der CED.	4
Vander Cryussen [363]	2010	2718 AS Patienten (847 belgische, 1405 spanische, 466 iberamerikanische Patienten).	Analyse der Hüftgelenksbeteiligung bei AS Patienten, Berechnung der Risikofaktoren für eine Hüft-TEP Operation.	24-36% zeigten klinisch eine Hüftgelenksbeteiligung, 5% mit erfolgter Hüft-TEP OP. Patienten mit Hüftgelenksbeteiligung zeigen größere Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit. Risikofaktoren für eine TEP sind früher Krankheitsbeginn, axiale Manifestation und Enthesitis.	Erste Kohorte, die Daten zur Hüftbeteiligung publiziert	2b
Vander Cryussen [364]	2007	847 AS Patienten, 176 mit möglicher AS	Klinische Charakteristika, Fokus liegt auf der Einleitung einer TNF-Blocker Therapie.	11% der Patienten wurden bei Studieneinschluss bereits mit TNF-Blocker behandelt. 44% wurden innerhalb von 2 Monaten nach Studieneinschluss neu auf TNF-Blocker eingestellt.	Daten wurden 2004/2005 erhoben	3b
van der Heijde [202]	2009	618 AS Patienten (NOR-DMARD Kohorte) 137 AS Patienten aus 4 rheumatologischen Zentren, die an einer RCT teilgenommen haben	Überprüfung der Validität und Reliabilität von 4 verschiedenen ASDAS Versionen	ASDAS Versionen unterscheiden zuverlässig hohe, moderate und niedrige Krankheitsaktivität	ASDAS Version mit CRP wurde präferiert	2b

Studie		Population	Fokus / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Autor	Jahr					
van Onna [116]	2012	68 Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz (Dauer <2 Jahre)	MRT Veränderungen in den SI-Gelenken im Verlauf von 2 Jahren	Baseline: 44 Patienten hatten ein unauffälliges MRT. 24 Patienten zeigten akut entzündliche Veränderungen in den SI-Gelenken. FU: 6 Patienten mit unauffälligem MRT entwickelten innerhalb von 2 Jahren eine Aktivität in den SI-Gelenken. In 7 Patienten mit initial auffälligem MRT zeigten keine akuten Entzündungen mehr.	HLA-B27 und männliches Geschlecht waren prädiktiv für akut entzündliche Veränderungen in den SI-Gelenken.	3b
van Tubergen [135]	2012	132 AS Patienten (OASIS Kohorte)	Prädiktoren für Neubildung von Syndesmophyten	Neue Syndesmophyten entstanden nach 2 Jahren bei 33% der Patienten und nach 4 Jahren bei 48%. Das relative Risiko neue Syndesmophyten zu entwickeln betrug nach 4 Jahren 5.0 bei den Patienten, die schon bei Studieneinschluss Syndesmophyten hatten.	Das Vorhandensein von Syndesmophyten begünstigt die weitere Entwicklung von neuen Syndesmophyten (OR 18.7)	2b
Vastesager [321]	2011	635 Patienten mit AS aus der ASSERT and GO-RAISE Kohorte	Entwicklung eines Modells zur Berechnung des Ansprechens einer Therapie (NSAR oder TNF-Blocker)	Alter, BASFI, Enthesitis, CRP und HLA-B27 ermöglicht das Therapieansprechen auf NSAR/DMARD oder TNF-Blocker vorherzusagen	Die Kombination verschiedener Variablen ermöglicht es, eine Therapieentscheidung zu fällen.	2b
Vavricka [65]	2011	950 CED Patienten (Swiss IBD cohort), 580 Patienten mit M. Crohn, 370 Patienten mit Colitis ulcerosa	Häufigkeit extraintestinaler Manifestationen bei M. Crohn und Colitis ulcerosa	M. Crohn: 43% litten an extraintestinale Manifestationen, 33% litten an einer peripheren Arthritis und 6% entwickelten eine AS. Colitis ulcerosa: 31% litten an extraintestinale Manifestationen, 21% litten an einer peripheren Arthritis und 2% entwickelten eine AS.	Aktive Darmerkrankung und eine positive Familienanamnese für CED erhöhten das Risiko extraintestinale Manifestationen zu entwickeln.	2b
Ward [392]	2009	398 Patienten mit AS (Teil der PSOAS Kohorte mit >20-jähriger Erkrankungsdauer)	Identifizierung demografischer, klinischer und immunogenetischer Variablen, die einen schweren Verlauf anzeigen	Einen besonders hohen Quotient von BASRI/Dauer der AS Erkrankung wiesen männliche Patienten auf (OR 1.9) und Raucher (OR 4.72) auf. Bestimmte HLA-B Subtypen wiesen ein besonders hohes Risiko auf (OR 11.73).		2b
Ward [6]		251 Patienten mit AS (PSOAS Kohorte)	Arbeitsfähigkeit, vorzeitige Berentung, Familienstatus	13.3% der befragten Patienten waren erwerbsunfähig, dies betraf Patienten >45 Jahren und Patienten mit einer Erkrankungsdauer von > 20 Jahren		2b

* AS=ankylosierende Spondylitis; axSpA=axiale SpA; BSG=Blutsenkungsgeschwindigkeit; CI=Konfidenzintervall; CRP=C-reaktives Protein; FU=Follow-up; HR=Hazard ratio; LR=Likelihood-Ratio; MRT=Magnetresonanztomografie; RA=rheumatoide Arthritis; nr-axSpA=nicht-röntgenologische axiale SpA; SpA=Spondyloarthritis; SI-Gelenke=Sacroiliakgelenke; STIR=short-tau-Inversion recovery; TNF=Tumor-Nekrose-Faktor; US=Ultraschall; WS=Wirbelsäule.

Tabelle 14: Evidenztable für für sämtliche in der Leitlinie zitierte kontrollierte Studien, Studiencharakteristika

Gruppe NSAR

Referenz	Jahr	Studien typ	Patientenkollektiv	Intervention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
Barkhuizen [247]	2006	RCT	insgesamt	3 Behandlungsarme Intervention 1: 200 mg Celecoxib/d. Intervention 2: 400 mg Celecoxib/d Intervention 3: Naproxen 1000 mg/d	Plazebo	Differenz zwischen Schmerz baseline und Schmerz in Woche 12 (VAS 0-100).	Differenz zwischen Schmerz baseline und Schmerz in Woche 12 Celecoxib 400: -22.3 Celecoxib 200: -20.3 Naproxen: -28.5 Plazebo: -3.05.	Celecoxib 400 mg und Naproxen waren vergleichbar effektiv. Naproxen war effektiver als Celecoxib 200 mg.	1+
			611 AS Patienten						
			Pro Arm						
			Celecoxib 200: 137; Celecoxib 400: 161; Naproxen: 157	156					
Sieper J [253]	2008	RCT	insgesamt	2 Behandlungsarme Intervention 1: 200 mg Celecoxib/d Intervention 2: 400 mg Celecoxib/d	Diclofenac 150 mg/d	Differenz zwischen Schmerz baseline und Schmerz in Woche 12 (VAS 0-100). Sekundär: Krankheitsaktivität.	Differenz zwischen Schmerz baseline und Schmerz in Woche 12 Celecoxib 400: -31.7 Celecoxib 200: -29.1 Diclofenac: -32.7	Die Wirksamkeit von Diclofenac und Celecoxib ist vergleichbar.	1++
			458 AS Patienten						
			Pro Arm						
			Celecoxib 200: 153 Celecoxib 400: 150	155					

Gruppe DMARD: Methotrexat

Referenz	Jahr	Studien typ	Patientenkollektiv	Intervention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
Pérez-Guijo [328]	2007	Kontrolliert	insgesamt	5 mg/kg KG Infiximab + Methotrexat 7.5 mg pro Woche	5 mg/kg KG Infiximab	BASDAI 50 in Woche 30	Intervention: BASDAI 50: 10%. Kontrollgruppe: BASDAI 50: 89%	Die Kombinationsgruppe zeigte ein besseres Ansprechen als die Infiximab Monotherapiegruppe	1
			19 AS Patienten						
			Pro Arm						
			9 10						

Gruppe DMARD: Sulfasalazin

Referenz	Jahr	Studien typ	Patientenkollektiv	Intervention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
Braun J [286]	2011	RCT	insgesamt	Etanercept 50 mg/Woche:	Sulfasalazin 3g/d	ASAS-20 in Woche 16	Intervention: ASAS-20: 75.9% Kontrollgruppe: ASAS-20: 52.9%.	Schon ab Woche 2 war Etanercept effektiver als Sulfasalazin	1++
			566 AS Patienten						
			Pro Arm						
			379	187					
Brebán [325]	2008	RCT	insgesamt	Infliximab alle 6 Wochen	Infliximab nur bei Symptomen (on-demand), diese Gruppe erhielt randomisiert zusätzlich MTX oder nur Infliximab alleine	ASAS-20 in Woche 58	Intervention: ASAS-20: 75% Kontrollgruppe gesamt: ASAS-20: 46%. p<0.0001 Kontrollgruppe mit MTX: ASAS-20: 51% Kontrollgruppe ohne MTX: ASAS-20: 40%	MTX hatte keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Infliximab.	1+
			247 AS Patienten						
			Pro Arm						
			124	123 insgesamt, (MTX n=62 INF mono 61)					
Li [327]	2008	RCT	insgesamt	MTX + 3 Infusionen mit Infliximab in Woche 16, 18, 22.	Plazebo + 3 Infusionen mit Infliximab in Woche 16, 18, 22.	ASAS-20 in Woche 30	Intervention: ASAS-20: 63.2% Kontrolle: ASAS-20: 68.4%	Kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.	1
			38 AS Patienten						
			Pro Arm						
			19	19					
Song [271]	2011	RCT	insgesamt	Etanercept 25 mg 2 x wöchentlich	Sulfasalazin 2-3 g/d	Veränderung der Entzündung im SI-Gelenke und der Wirbelsäule (MRT) in Woche 48	Intervention: Score SI-Gelenk reduzierte sich von 7.8 auf 2.4, Entzündung wurde um 69.2% reduziert. Kontrollgruppe: Score SI-Gelenk reduzierte sich von 5.4 auf 3.5, Entzündung wurde um 35.2% reduziert p=0.02	Bei Patienten mit einer kurzen Erkrankungsdauer ging der Anteil der entzündlichen Läsionen in der Etanercept Gruppe deutlicher zurück als in der Kontrollgruppe.	1++
			76 Patienten mit axialer SpA						
			Pro Arm						
			40	36					

Gruppe Biologika andere als TNF-Blocker, Abatacept, Rituximab

Referenz	Jahr	Studien typ	Patientenkollektiv	Intervention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
Song [346]	2011	Kontrolliert	insgesamt	Abatacept 10 mg/kg KG bei TNF-naiven Patienten.	Abatacept 10 mg/kg KG bei Patienten, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit einem TNF-Blocker angesprochen haben.	ASAS-40 in Woche 24.	ASAS-40 in Gruppe 1: 13% ASAS-40 in Gruppe 2: 0%. Keine signifikante BASDAI Änderung.	Eine Wirksamkeit mit Abatacept konnte bei Patienten mit AS nicht nachgewiesen werden	1
			30 AS Patienten						
			pro Arm						
			15	15					
Song [345]	2011	Kontrolliert	insgesamt	Rituximab 1000 mg in Woche 0 und 2 bei TNF-naiven Patienten.	Rituximab 1000 mg in Woche 0 und 2 bei Patienten, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit einem TNF-Blocker angesprochen haben	ASAS-20 in Woche 24.	ASAS-20 in Gruppe 1: 50% ASAS-20 in Gruppe 2: 30%.	Eine Wirksamkeit von Ritiuximab konnte nur bei Patienten gesehen werden, die bisher keine Therapie mit einem TNF-Blocker erhalten hatten.	1
			20 AS Patienten						
			Pro Arm						
			10	10					

Gruppe nicht-pharmakologische Therapie

Referenz	Jahr	Studien typ	Patienten kollektiv	Intervention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
Ayhan F [372]	2011	RCT	insgesamt	Stationäre Rehabilitation (IRM)	Häusliche Bewegungsübung (HEM)	BASDAI und BASFI nach 15 Monaten	IRM: BASDAI baseline 4.8 ± 2.5 , BASDAI FU 4 ± 3.6 , BASFI baseline 5.0 ± 2.9 , BASFI FU 4.2 ± 3.3 . HEM: BASDAI baseline 3.9 ± 2.3 , BASDAI FU 2.5 ± 2.4 , BASFI baseline 3.4 ± 2.7 , BASFI FU 2.7 ± 3.1 .	Keiner der Patienten erhielt eine Therapie mit einem TNF-Blocker.	1
			60 AS Patienten						
			pro Arm						
			29	31					
Aytekin [226]	2012	Kontrolliert	insgesamt	Häusliche Bewegungsübung (5 x wöchentlich für 30 Minuten)	Kontrollgruppe, die weniger als 5 x wöchentlich Bewegungsübungen durchführte	Schmerz (VAS 0-10) nach 3 Monaten, sekundär Morgensteifheit, BASDAI, BASFI, ASQoL, Lungenfunktion.	Intervention: Schmerz baseline 5.1 ± 2.1 , Schmerz FU 4.1 ± 2.0 . Kontrollgruppe: Schmerz baseline 3.9 ± 2.3 , Schmerz FU 3.9 ± 2.0 .	Die Kontrollgruppe startete schon mit einem Schmerzlevel, der geringer war als der Schmerzlevel nach 3 Monaten in der Interventionsgruppe.	1
			66 AS Patienten						
			pro Arm						
			34	32					
Böhnisch [389]	2005	RCT	insgesamt	167 Patienten mit SpA erhielten zusätzlich zum stationären Rehabilitationsprogramm 6 Schulungsmodule	156 Patienten mit SpA erhielten zusätzlich zum stationären Rehabilitationsprogramm 6 zusätzliche Behandlungen ohne Schulungsmodul	Akzeptanz des Schulungsprogrammes, Ergebniswirksamkeit (u.a. Verbesserung des Wissens, Verringerung der Schmerzen) Sekundäreffekt (Erhaltung der Funktionskapazität, Lebensqualität, gesundheitsökonomische Vorteile).	In der Interventionsgruppe zeigte sich ein Wissensvorsprung und eine deutliche Reduktion der Krankheitsaktivität. In beiden Gruppen erhöhte sich die Eigenaktivität. Die Zahl der Patienten mit Rentenantrag ist in der Kontrollgruppe doppelt so hoch verglichen mit der Interventionsgruppe.	Patienten, die ein Schulungsprogramm durchlaufen haben, profitieren von der Schulung.	1+
			323 Patienten mit SpA						
			pro Arm						
			167	156					
Ciprian [237]	2009	RCT	insgesamt	10 Behandlungen in einem Thermalbad in einem rehabilitativen Setting	Keine zusätzlichen Behandlungen	BASFI nach 2 Wochen, 3 und 6 Monaten. Sekundär BASDAI, BASMI, HAQ, Schmerz (VAS).	Intervention: BASFI baseline 2.68 ± 1.3 , BASFI FU 3 M: 2.0 ± 1.9 . Kontrollgruppe: BASFI baseline 2.71 ± 1.4 , BASFI FU 3 M 2.6 ± 1.6	Alle Patienten erhielten eine Therapie mit einem TNF-Blocker	1
			30 AS Patienten						
			pro Arm						
			15	15					

Referenz	Jahr	Studien typ	Patienten kollektiv	Intervention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
Colina [227]	2009	Kontrolliert	insgesamt	Stationäre Rehabilitation über 7 Tage in Kombination mit einer TNF-Blocker Therapie.	Therapie mit einem TNF-Blocker alleine.	BASFI nach 3 und 6 Monaten. Sekundär EQ-5D VAS.	BASFI baseline gesamt: 6.9±1.6. Intervention FU 3 M: 5.6±2.2 Kontroll FU 3 M: 5.3±2.5	Beide Gruppen erreichten über 6 Monate eine Verbesserung ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit.	1
			60 AS Patienten						
			pro Arm						
			30	30					
Durmus [222]	2009	Kontrolliert	insgesamt	Häusliche Bewegungsübung täglich	Keine zusätzlichen Behandlungen	BASFI nach 12 Wochen, sekundär Lebensqualität und Müdigkeit	Intervention: BASFI baseline 2.2±1.5, BASFI FU 3 M: 1.2±1.07. Kontrollgruppe: BASFI baseline 2.5±1.4, BASFI FU 3 M 2.3±1.3	Beide Gruppen zeigten eine Verbesserung gegenüber baseline. Unterschiede zwischen den Gruppen wurde nicht getestet.	1
			43 AS Patienten						
			pro Arm						
			25	18					
Durmus [223]	2009	Kontrolliert	insgesamt	Intervention 1: konventionelle Bewegungsübung	Keine zusätzlichen Behandlungen	Schmerz (VAS 0-10) nach 12 Wochen	Intervention 1: Schmerz baseline 4.8±2.8, Schmerz FU 1.9±1.4. Intervention 2: Schmerz baseline 4.8±2.6, Schmerz FU 1.4±1.8. Kontrollgruppe: Schmerz baseline 3.4±2.4, Schmerz FU 3.9±2.3.	GPR Methode ist keine anerkannte Methode.	1
			51 AS Patienten	Intervention 2: Global Posture Reeducation (GPR)					
			pro Arm						
			konventionell 19, GPR 19	13					
Gurcay [238]	2008	RCT	insgesamt	Stanger Bad und Physiotherapie	Bewegungsübungen ohne zusätzliches Stanger-Bad	BASFI, BASDAI, BASMI, ASQoL nach 3 Wochen	Intervention: BASFI baseline 4.7±1.7, BASFI FU: 2.8±1.7. Kontrollgruppe: BASFI baseline 3.7±2.4, BASFI FU 3.2±2.1.	Kombinierte Behandlungsmethode war der alleinigen Übungsbehandlung überlegen	1
			58 AS Patienten						
			pro Arm						
			30	28					
Karapolat [232]	2008	Kontrolliert	insgesamt	Angeleitete Übungen in einer Gruppe (3 x wöchentlich über 6 Wochen)	Häusliche Bewegungsübungen	BASFI, BASDAI, BASMI nach 6 Wochen	Intervention: BASFI baseline 2.6±2.1, BASFI FU: 2.1±1.8. Kontrollgruppe: BASFI baseline 1.7±1.6, BASFI FU 1.7±1.9.	Die Kontrollgruppe startete schon mit einem besseren BASFI Ausgangswert. Beide Gruppen erreichten über 6 Wochen eine Verbesserung ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit	1
			41 AS Patienten						
			pro Arm						
			22	16					

Referenz	Jahr	Studien typ	Patienten kollektiv	Intervention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
Karapolat [224]	2009	RCT	insgesamt	Intervention 1: Bewegungsübungen und Schwimmen	Bewegungsübungen ohne zusätzlichen Sport.	Vitalkapazität nach 6 Wochen, sekundär BASDAI, BASFI, BASMI, 6-Minuten Gehtest.	Intervention 1: BASFI baseline 2.3±1.7, BASFI FU 1.9±1.2. Intervention 2: BASFI baseline 2.2±1.8, BASFI FU 2.3±2.3. Kontrollgruppe: BASFI baseline 2.7±2.5, BASFI FU 3.1±2.6.	Keiner der Patienten erhielt eine Therapie mit einem TNF-Blocker	1
			37 AS Patienten pro Arm						
			Schwimmen 13 Laufen 12	12					
Krauth-Buch [390]	2005	RCT	insgesamt	167 Patienten mit SpA erhielten zusätzlich zum stationären Rehabilitationsprogramm 6 Schulungsmodule	156 Patienten mit SpA erhielten zusätzlich zum stationären Rehabilitationsprogramm 6 additive Behandlungen ohne Schulungsmodul	Evaluierung eines Schulungsprogramm aus gesundheitsökonomischer Perspektive	Geringere Krankheitskosten durch Verringerung der AU in der Interventionsgruppe. Das Ziel, die passiven Therapiekomponenten durch die Schulung zu reduzieren wird nicht erreicht.	Schulungsprogramm zeigt positive gesundheitsökonomische Auswirkung.	1+
			300 SpA Patienten pro Arm						
			150						
Masiero [374]	2011	RCT	insgesamt	Intervention 1: Rehabilitation mit Verhaltenstherapie	Kontrollgruppe ohne Intervention	Schmerz VAS nach 2 und 6 Monaten, sekundär BASFI, BASDAI und BASMI.	Intervention 1: BASFI baseline 1.6, BASFI FU 1.1. Intervention 2: BASFI baseline 1.3, BASFI FU 1.3. Kontrollgruppe: BASFI baseline 3.0, BASFI FU 2.7.	Die Kontrollgruppe startete schon mit einem schlechteren BASFI Ausgangswert.	1
			62 AS Patienten pro Arm						
			Reha 20, Verhalten 20	22					
Oosterveld [242]	2009	Kontrolliert	insgesamt	Patienten mit AS erhielten Infrarot-Sauna Behandlung (8 Behandlungen in 4 Wochen)	Patienten mit RA erhielten Infrarot-Sauna Behandlung (8 Behandlungen in 4 Wochen)	Schmerz, Steifheit und Müdigkeit (alle VAS 0-100) in Woche 4. sekundäres Outcome für AS Patienten: BASFI, BASMI, BASDAI, BASG.	AS: Schmerz baseline 26, Schmerz FU 27. Steifheit baseline 38, Steifheit FU 31. Fatigue baseline 37, Fatigue FU 30. RA: Schmerz baseline 29, Schmerz FU 27. Steifheit baseline 27, Steifheit FU 23. Fatigue baseline 36, Fatigue FU 39.	Schmerz, Steifheit und Müdigkeit reduzierten sich signifikant direkt im Anschluss an die Behandlung, ein Effekt über 4 Wochen ließ sich nicht beobachten	1
			34						
			17						

Referenz	Jahr	Studien typ	Patienten kollektiv	Intervention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
Spadaro [246]	2008	RCT	insgesamt	Patienten mit intensiver Ergotherapie (6 h über 3 Behandlungstage)	Kontroll-Patienten ohne Ergotherapie	BASFI in Woche 16, sekundär BASDAI, BASMI, SF-36.	Intervention: BASFI baseline 3.6, BASFI FU 3.1. Kontrollgruppe: BASFI baseline 5.1, BASFI FU 5.6.	Selbstmanagement-Methoden wurden in der Ergotherapiegruppe häufiger angewendet. Alle Patienten erhielten eine Therapie mit einem TNF-Blocker.	1
			27 AS Patienten pro Arm						
			14 13						
Staleesen [373]	2011	RCT	insgesamt	Patienten erhielten in der Türkei oder Montenegro eine stationäre Rehabilitation (über 4 Wochen)	Patienten erhielten in Norwegen eine stationäre Rehabilitation (über 4 Wochen).	ASAS-20 Ansprechrate in Woche 16, sekundär BASFI, BSDAI und BASMI	Mediterrane Gruppe: ASAS 20: 50% Norwegische Gruppe: ASAS 20: 23%. Mediterrane Gruppe: BASFI baseline: 4.3, BASFI FU: 3.0. Norwegische Gruppe: BASFI baseline: 4.3, BASFI FU: 3.7.	Körperliche Funktionsfähigkeit besserte sich in beiden Gruppen, die Beweglichkeit der Wirbelsäule besserte sich stärker in der Mediterranen Gruppe.	1
			107 AS Patienten pro Arm						
			65 42						
Widberg [225]	2009	RCT	insgesamt	Patienten mit Physiotherapie (1h manuelle Mobilisation 2 x wöchentlich und regelmäßige häusliche Bewegungsübungen).	Patienten ohne Physiotherapie	BASMI in Woche 8	Intervention: BASMI baseline 1.3±0.9, BASMI FU 0.3±0.6. Kontrollgruppe: BASMI baseline 2.1±2.1, BASMI FU 2.3±2.0.	Selbst- und manuelle Mobilisationstechniken bewirken einen positiven Effekt auf die Atembreite und die Körperhaltung.	1
			32 AS Patienten						
			Pro Arm 16 16						

Gruppe andere medikamentöse Therapie

Referenz	Jahr	Studien typ	Patientenkollektiv	Intervention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
Brophy [357]	2008	RCT	insgesamt	1 Lactobazillus Kapsel / d über 3 Monate	Plazebo	Primär: Leistungsbeurteilung der Studie nach den CONSORT Kriterien, sekundär: Wirksamkeit von Probiotika bei SpA in Woche 12 (Outcome: Wohlbefinden (VAS 0-10)).	Intervention: Wohlbefinden baseline 4.1±2.5, Wohlbefinden FU 3.7±3.0. Kontrollgruppe: Wohlbefinden baseline 3.2±2.0, Wohlbefinden FU 2.9±2.3.	Probiotika verbessern nicht das Wohlbefinden der Patienten.	1
			134 Patienten mit SpA (ESSG)						
			pro Arm 65 69						

Referenz	Jahr	Studien typ	Patientenkollektiv	Intervention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
Jenks [358]	2010	RCT	insgesamt	1 Löffel Probiotika-Pulver / d über 3 Monate	Plazebo	10%ige Verbesserung des BASFI in Woche 12, sekundär ASAs-20.	Intervention: BASFI baseline: 3.5±2.0, BASFI FU: 2.9±1.9. Kontrollgruppe: BASFI baseline: 3.6±1.9, BASFI FU: 3.1±2.2..	Kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen	1
			63 Patienten mit SpA (ESSG)						
			pro Arm						
			32	31					

Gruppe invasive Therapie

Referenz	Jahr	Studien typ	Patientenkollektiv	Intervention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
Huang [359]	2011	Kontrolliert	insgesamt	Lokalen Injektion mit Etanercept 12.5 mg	Lokalen Injektion mit Betamethason 5 mg	Schmerz (VAS 0-10) in Woche 12, sekundär BASDAI, BASFI, CRP.	Intervention: Schmerz baseline 5.0±1.3, Schmerz FU 1.3±1.0. Kontrollgruppe: Schmerz baseline 5.3±0.7, Schmerz FU 1.5±0.8.	Beide Gruppen zeigten eine deutliche Verbesserung nach den Injektionen.	1
			12 AS Patienten mit unilateraler Achilles-Sehnen-Tendinitis						
			pro Arm						
			5	7					

*AS = ankylosierende Spondylitis; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functioning Index; BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; FU = Folgeuntersuchung; M = Month; MTX = Methotrexat; RA = Rheumatoide Arthritis; RCT = randomized controlled trial; SpA = Spondyloarthritis; TNF = Tumor-Necrosis-Factor; VAS = Visual Analogue Scale.

Tabelle 15: Evidenztabelle für kontrollierte Studien mit TNF-Blockern, Studiencharakteristika

Studienname	Medikament		Anzahl Patienten	Studiendauer		Primärer Endpunkt	Sekundäres Outcome	Nachbeobachtung
	Intervention	Kontrollgruppe		Doppel-blinde Phase	Offene Phase			
Adalimumab (ADA)								
ATLAS (Adalimumab Trial Evaluating Long-Term efficacy and Safety in Ankylosing Spondylitis) [274]	ADA 40 mg alle 4 Wochen s.c.	Plazebo	315 AS Patienten	24 Wochen		ASAS-20 in Woche 12: Intervention: 58.2% Kontrollgruppe: 20.6%	Lebensqualität [304], [307] Müdigkeit [295] Ankylose der Wirbelsäule [268] Röntgenprogression [399]	2 Jahre [275] 3 Jahre [276] 5 Jahre [324]
Adalimumab bei Patienten mit nr-axSpA [270]	ADA 40 mg alle 4 Wochen s.c.	Plazebo	46 Patienten mit nr-axSpA	12 Wochen	52 Wochen	ASAS-40 in Woche 12 Intervention: 54.5% Kontrollgruppe: 12.5% p=0.004		keine
Adalimumab bei Patienten mit nr-axSpA [273]	ADA 40 mg alle 4 Wochen s.c.	Plazebo	185 Patienten mit nr-axSpA	12 Wochen		ASAS-40 in Woche 12 Intervention: 36% Kontrollgruppe: 15% p<0.001		
Etanercept (ETA)	Medikament		Anzahl Patienten	Studiendauer		ASAS-Ansprechen	Sekundäres Outcome	Nachbeobachtung
	Intervention	Kontrollgruppe		Doppel-blinde Phase	Offene Phase			
Nordamerikanische Kohorte [277]	ETA 25 mg zweimal wöchentlich (ab Woche 72 Wechsel auf einmal)	Plazebo	277 AS Patienten	24 Wochen	96 Wochen	ASAS-20 in Woche 12 Intervention: 59%	Lebensqualität [306] Röntgenprogression [301]	2 Jahre [278] 4 Jahre [279]

	wöchentlich 50 mg					Kontrollgruppe: 28% p<0.0001		
Europäische Kohorte [280]	ETA 25 mg zweimal wöchentlich	Plazebo	84 AS Patienten	12 Wochen	96 Wochen	ASAS-20 in Woche 12 Intervention: 60% Kontrollgruppe: 23% p<0.001		2 Jahre [281] 5 Jahre [282]
Europäische Kohorte, non-inferiority 50 mg ETA [283]	Arm 1: ETA 50 mg einmal wöchentlich Arm 2: 25 mg zweimal wöchentlich	Plazebo	356 AS Patienten	12 Wochen	keine	ASAS-20 in Woche 12 Intervention 1: 74.2% Intervention 2: 71.3% Kontrollgruppe: 37.3% p<0.001	Patient-reported Outcome [305]	
SPINE [269]	ETA 50 mg einmal wöchentlich	Plazebo	82 AS Patienten mit fortgeschrittener AS	12 Wochen	keine	Verbesserung des BASDAI in Woche 12 Intervention: - 19.8 ± 16.5 Kontrollgruppe: - 11.0 ± 16.4 p=0.019		
HEEL [284]	ETA 50 mg einmal wöchentlich	Plazebo	24 SpA Patienten	12 Wochen	keine	Veränderung der Globalbeurteilung durch den Patienten: Intervention: - 28.5±18.0 Kontrollgruppe: - 11.1±18.0 p=0.019		
LOADET [285]	ETA 50 mg einmal wöchentlich	50 mg zweimal wöchentlich	108 AS Patienten	12 Wochen	keine	ASAS-20 in Woche 12: Intervention 1: 76% Intervention 2: 71% p=n.s.		

Barkham [311]	ETA 25 mg zweimal wöchentlich	Plazebo	40 AS Patienten	12 Wochen		ASAS-WIS (work instability scale) in Woche 12 Intervention: 2.75 Kontrollgruppe: 0.68 p=0.125		
Golimumab (GOL)	Medikament		Anzahl Patienten	Studiendauer		Primärer Endpunkt	Sekundäres Outcome	Nachbeobachtung
	Intervention	Kontrollgruppe		Doppel-blinde Phase	Offene Phase			
GO-RAISE [287]	GOL 50 mg alle 4 Wochen	GOL 100 mg alle 4 Wochen	356 AS Patienten	24 Wochen	104 Wochen	ASAS-20 in Woche 14 Intervention 1: 59.4% Intervention 2: 60.0%	MRT Veränderungen [331]	2 Jahre [330]
Infliximab (INF)	Medikament		Anzahl Patienten	Studiendauer		Primärer Endpunkt	Sekundäres Outcome	Nachbeobachtung
	Intervention	Kontrollgruppe		Doppel-blinde Phase	Offene Phase			
DIKAS [288]	INF 5 mg/kg KG alle 6 Wochen	Plazebo	69 AS Patienten	12 Wochen		BASDAi 50% i Woche 12 Intervention: 53% Kontrollgruppe 9% p<0.0001	Röntgenprogression [302]	2 Jahre [289] 3 Jahre [290] 5 Jahre [291][8 Jahre [292]
ASSERT (Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy) [293]	INF 5 mg/kg KG alle 6 Wochen	Plazebo	279 AS Patienten	24 Wochen	96 Wochen	ASAS-20 in Woche 24: Intervention: 61.2% Kontrollgruppe: 19.2% p<0.001	Einfluss auf den Hb Gehalt [298] Lebensqualität [400] Röntgenprogression [301] Biomarker [303] Knochendichte [401]	EASIC, Nachbeobachtung der europäischen Patienten aus ASSERT über 5-Jahre [294]
CANDLE [333]	INF 3 mg/kg KG alle 6 Wochen	Plazebo	76 AS Patienten	12 Wochen	52 Wochen	ASAS-20 in Woche 12	MRT Veränderung [300]	keine Daten

						Intervention: 53.8% Kontrollgruppe: 30.6% p=0.042	
Continuous vs on-demand Behandlung [325]	INF 5 mg/kg KG alle 6 Wochen	INF 5 mg/kg KG bei Symptomen	247 Patienten mit AS	58 Wochen	keine	ASAS-20 in Woche 58 Intervention 1: 75% Intervention 2: 46% p<0.001	Antikörper gegen Infliximab [334]
Infliximab bei Patienten mit nr-axSpA [272]	INF 5 mg/kg KG alle 6 Wochen	Plazebo	40 nr-axSpA	16 Wochen		Veränderungen im MRT Score der SI-Gelenke in Woche 16 Intervention: - 2.00 (IQR – 2.00,1.5) Kontrollgruppe: - 0 (-6.25.0) ASAS-40 in Woche 16 Intervention: 61.1% Kontrollgruppe: 17.6%	

* ADA=Adalimumab; AS=ankylosierende Spondylitis; ETA=Etanercept; GOL=Golimumab; INF=Infliximab; KG=Körpergewicht

Tabelle 16: Evidenztabelle für sämtliche in der Leitlinie zitierte Meta-Analysen und systematische Reviews, Studiencharakteristika

Studie		Population	Ziel Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz
Autor	Jahr					
Benhamou [197]	2010	2 Studien (RCT: Celecoxib/Plazebo and Naproxen/Ketoprofen) n=851 Patienten mit AS.	Klinische Bedeutung von CRP bei Patienten mit AS. Therapieeffekt von Coxiben und NSAR (standardized response mean (SRM)).	61% der Patienten hatten ein erhöhtes CRP bei Studieneinschluss. Erhöhtes CRP korrelierte mit Krankheitsaktivität und körperlicher Funktionsfähigkeit. SRM über Plazebo: 0.25. Therapieeffekt war in der Patienten-Untergruppen mit erhöhtem CRP stärker ausgeprägt.		1+
Braun [68]	2007	9 Studien (7 RCT, 2 OLE) n=1 514 Patienten mit AS (419 Patienten mit Etanercept, 366 Patienten mit Infliximab, 295 Patienten mit Adalimumab, 434 Patienten mit Plazebo).	Prävalenz von neu aufgetretenen chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) unter einer Therapie mit TNF-Blockern	2 Neuerkrankung unter Plazebo (1.3 per 100 Patientenjahre), 1 Neuerkrankung unter Infliximab, 3 Neuerkrankung unter Adalimumab, 14 Neuerkrankung unter Etanercept (2.2 per 100 Patientenjahre).	Infliximab scheint weniger häufig eine CED zu induzieren.	1++
Chen [347]	2009	11 RCT Studien (SSZ/Plazebo). n=895 Patienten mit axialer SpA (ESSG Kriterien oder modifizierte New-York-Kriterien), 469 Patienten haben SSZ und 426 Patienten haben Plazebo erhalten.	Wirksamkeit von Sulfasalazin (SSZ) in der Behandlung von Patienten mit AS und axialer SpA.	Signifikanter Unterschied in der Interventionsgruppe bestand für Morgensteifigkeit und BSG zugunsten von SSZ.	Patienten mit peripherer Arthritis und kurzer Erkrankungsdauer scheinen vom SSZ zu profitieren.	1+
Chen [350]	2009	3 RCT Studien (MTX/Naproxen, MTX/Plazebo). n=116 Patienten mit AS	Wirksamkeit von Methotrexat (MTX) in der Behandlung von Patienten mit AS.	In allen 3 Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im primären Endpunkt. In 1 Studie zeigte sich ein Nutzen von 36% in der MTX gegenüber der Plaezbo Gruppe (RR 3.18, 95%CI 1.03-9.79).	MTX zeigte keine Wirksamkeit bei Patienten mit axialer Manifestation.	1+
Dagfinrud [219]	2008	11 Studien (Physiotherapie/keine Intervention, häusliche Bewegungsübungen/Gruppentherapie, stationäres Rehabilitationsprogramm mit anschließender Gruppentherapie/ Gruppentherapie alleine). n=763 Patienten	Bedeutung und Effekt der Physiotherapie bei Patienten mit AS	Regelmäßige Bewegung ist verglichen mit keiner Intervention effektiv. Stationäres Rehabilitationsprogramm mit anschließender Gruppentherapie ist einer Gruppentherapie alleine überlegen.	Studien sind aufgrund der kurzen Studiendauer, der geringen Patientenzahl und dem unterschiedlichen Primärendpunkten nur schwierig zu interpretieren.	1+
Escalas [254]	2010	13 RCT Studien insgesamt, 8 Studien mit TNF-Blocker Therapie, 5 Studien mit	Behandlungseffekt von NSAR sowie TNF Blockern bei	TNF: SMD -0.9 für Schmerz, SMD - 1.44 für Globalbeurteilung, SMD -0.73 für körperliche		1+

		NSAR Therapie.	Patienten mit AS	Funktionsfähigkeit. Kein signifikanter Effekt auf Beweglichkeit, SMD -0.21. NSAR: SMD -1.07 für Schmerz, SMD - 0.9 für Globalbeurteilung, SMD -0.54 für körperliche Funktionsfähigkeit. Kein signifikanter Effekt auf Beweglichkeit, SMD -0.14.		
Fouque-Aubert [342]	2010	14 RCT Studien n=3 345 AS Patienten (NSAR Studien n=2 202 TNF Studien n=1143).	Rate an schweren Infektionen bei Patienten mit AS unter einer Therapie mit NSAR bzw. TNF Blockern.	NSAR Studie: 0.4 Infektionen/100 Patientenjahre bei Patienten mit NSAR oder Plazebo Therapie. TNF Studie: 1.0 Infektionen/100 Patientenjahre bei Patienten mit Plazebo. 1.9 Infektionen/100 Patientenjahre bei Patienten mit TNF-Blocker Therapie	Das absolute Risiko einer schweren Infektion unter einer Therapie mit einem TNF-Blocker ist nicht erhöht.	1++
Mathieu [83]	2011	<u>Herzinfarkt</u> : 8 Längsschnittstudien mit 3 279 AS Patienten und 82 745 Kontrollpatienten. <u>Schlaganfall</u> : 7 Längsschnittstudien mit 31 949 AS Patienten und 7 372 Kontrollpatienten. <u>Kardiovaskuläres Risiko</u> : 15 Fall-Kontroll-Studien mit 1 214 AS Patienten und 1 000 Kontrollpatienten.	Kardiovaskuläres Risiko bei Patienten mit AS (Endpunkt Herzinfarkt, Schlaganfall).	<u>Herzinfarkt</u> : trat bei 7.4% der AS Patienten auf (95%CI 5.2-10.0). trat bei 4.6% der Kontrollpatienten auf (95%CI 1.2-10.0). Zunahme der Inzidenz war nicht statistisch signifikant (RR 1.88). <u>Schlaganfall</u> : trat bei 2.2% der AS Patienten auf (95%CI 1.3-3.4). trat bei 2.3% der Kontrollpatienten auf (95%CI 2.0-2.7). <u>Kardiovaskuläres Risiko</u> : signifikant erniedrigtes HDL-Cholesterol.	Es wird die Hypothese diskutiert, ob das kardiovaskuläre Risiko durch die chronische Entzündung verursacht wird.	1++
Sieper [59]	2010	8 Studien (5 RCT, 3 OLE) n=1 323 Patienten mit AS	Uveitis Rate unter Etanercept (ETA) vs. Plazebo (bzw. SSZ).	<u>Etanercept</u> : 8.6 Uveitiden / 100 Patientenjahre (95%CI 4.5-14.2). <u>Plazebo</u> : 19.3 Uveitiden / 100 Patientenjahre (95%CI 11.0-29.8). <u>Aktive Vergleichsgruppe ETA/SSZ unterschied sich nicht hinsichtlich der Uveitis Rate</u> : 10.7 Uveitiden / 100 Patientenjahre (95%CI 5.5-17.6) bzw. 14.7 Uveitiden / 100 Patientenjahre (95%CI 6.4-26.5).	Uveitis Rate sinkt unter einer immunsuppressiven Therapie.	1++
Song [192]	2008	25 Studien n= 361 AS Patienten und n=255 Patienten mit möglicher Sakroiliitis	Diagnostischer Wert der Szintigrafie zur Erkennung einer Sakroiliitis bei Patienten mit Rückenschmerzen. Goldstandard MRT der SI-Gelenke.	<u>AS</u> : Sensitivität 51.8% <u>Mögliche Sakroiliitis</u> : Sensitivität 49.4% <u>Mechanischer Rückenschmerz</u> : Spezifität 78.3%. LR: 2.5 – 3.0	Limitierter diagnostischer Wert der Szintigrafie zum Nachweis einer Sakroiliitis.	1+

Westerveld [29]	2009	39 Artikel n=345 AS Patienten und n=55 Patienten mit DISH	Klinischer Verlauf bei AS Patienten mit Wirbelsäulenfraktur.	HWS am häufigsten betroffen (81.2%). Häufig verzögerte Diagnosestellung (17.1%). Bei 67.2% der AS Patienten bestand eine neurologische Symptomatik. 54.2% der AS Patienten wurden operativ versorgt. Mortalität innerhalb der folgenden 3 Monate lag bei 17.7%.	Wirbelsäulenfrakturen stellen eine Herausforderung dar.	1
Zeboulon [53]	2008	126 Artikel zur Prävalenz n=(29.877 Patienten). 36 Artikel (n=1 989 beschreiben die klinischen Charakteristika der Uveitis	Prävalenz der Uveitis bei Patienten mit SpA.	Gemittelte Prävalenz 32.7% (33.2% bei AS Patienten und 25.1% bei Patienten mit Psoriasisarthritis). In 88.7% der Patienten trat eine akute Uveitis auf. Ein schubförmiger Verlauf trat bei 50.7% der Patienten auf. Einschränkung der Sehleistung bei 8.3% der Patienten.	Krankheit manifestierte sich bei HLA-B27 positiven Patienten häufiger.	2a

* CED=chronisch entzündlichen Darmerkrankung; CI=Konfidenzintervall; DISH=diffuse idiopathic skeletal hyperostosis; ETA=Etanercept; HWS=Halswirbelsäule; LR=Likelihood Ratio; MTX=Methotrexat, NSAR=nicht-steroidale Antirheumatika; OLE=open-label extension; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR=risk ratio; SpA=Spondyloarthritis; SMD=standardized mean difference; SRM=standardized response mean; SSZ=sulfasalazin; TNF=Tumor-Nekrose-Faktor; WS= Wirbelsäule.

Referenzen

1. Braun, J. and J. Sieper, *Ankylosing spondylitis*. Lancet, 2007. **369**(9570): p. 1379-90.
2. Rudwaleit, M., 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): p. 777-83.
3. Rudwaleit, M., 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): p. 770-6.
4. Braun, J., et al., *Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(1): p. 58-67.
5. Landewe, R., et al., *Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(6): p. 863-7.
6. Ward, M.M., et al., *Impact of ankylosing spondylitis on work and family life: comparisons with the US population*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(4): p. 497-503.
7. Dagfinrud, H., et al., *Impact of functional impairment in ankylosing spondylitis: impairment, activity limitation, and participation restrictions*. J Rheumatol, 2005. **32**(3): p. 516-23.
8. Mau, W., et al., *Employment across chronic inflammatory rheumatic diseases and comparison with the general population*. J Rheumatol, 2005. **32**(4): p. 721-8.
9. Boonen, A., et al., *Impact of ankylosing spondylitis on sick leave, presenteeism and unpaid productivity, and estimation of the societal cost*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(6): p. 1123-8.
10. Calin, A., et al., *The prevalence and nature of back pain in an industrial complex: a questionnaire and radiographic and HLA analysis*. Spine (Phila Pa 1976), 1980. **5**(2): p. 201-5.
11. Feldtkeller, E., et al., *Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis*. Rheumatol Int, 2003. **23**(2): p. 61-6.
12. van der Linden, S.M., et al., *The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population*. Arthritis Rheum, 1984. **27**(3): p. 241-9.
13. Zink, A., et al., *Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers*. J Rheumatol, 2000. **27**(3): p. 613-22.
14. Braun, J., et al., *2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(6): p. 896-904.
15. Rojas-Vargas, M., 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): p. 404-9.
16. Calin, A., et al., *Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis*. JAMA, 1977. **237**(24): p. 2613-4.
17. Rudwaleit, M., et al., *Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(2): p. 569-78.
18. Sieper, J., 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): p. 784-8.

19. Machado, P., et al., *Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(8): p. 1465-70.
20. Ruta, S., et al., *Prevalence of subclinical enthesopathy in patients with spondyloarthritis: an ultrasound study*. *J Clin Rheumatol*, 2011. **17**(1): p. 18-22.
21. Maksymowych, W.P., et al., *Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(6): p. 948-53.
22. Heuft-Dorenbosch, L., et al., *Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2003. **62**(2): p. 127-32.
23. Sidiropoulos, P.I., et al., *Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists*. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47**(3): p. 355-61.
24. Karberg, K., et al., *Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes*. *J Rheumatol*, 2005. **32**(7): p. 1290-8.
25. Jun, J.B., et al., *Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study*. *J Rheumatol*, 2006. **33**(8): p. 1637-41.
26. Gratacos, J., et al., *Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(11): p. 2319-24.
27. Vosse, D., et al., *Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(12): p. 1839-42.
28. Montala, N., et al., *Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 2011. **38**(5): p. 893-7.
29. Westerveld, L.A., J.J. Verlaan, and F.C. Oner, *Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications*. *Eur Spine J*, 2009. **18**(2): p. 145-56.
30. Haywood, K.L., et al., *Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness*. *Rheumatology (Oxford)*, 2004. **43**(6): p. 750-7.
31. Wanders, A., et al., *Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation?* *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(7): p. 988-94.
32. Heuft-Dorenbosch, L., et al., *Measurement of spinal mobility in ankylosing spondylitis: comparison of occiput-to-wall and tragus-to-wall distance*. *J Rheumatol*, 2004. **31**(9): p. 1779-84.
33. Deyo, R.A., P. Diehr, and D.L. Patrick, *Reproducibility and responsiveness of health status measures. Statistics and strategies for evaluation*. *Control Clin Trials*, 1991. **12**(4 Suppl): p. 142S-158S.
34. Pile, K.D., et al., *Clinical assessment of ankylosing spondylitis: a study of observer variation in spinal measurements*. *Br J Rheumatol*, 1991. **30**(1): p. 29-34.
35. Gladman, D.D., et al., *International spondyloarthritis interobserver reliability exercise--the INSPIRE study: I. Assessment of spinal measures*. *J Rheumatol*, 2007. **34**(8): p. 1733-9.
36. Kennedy, L.G., et al., *Ankylosing spondylitis: the correlation between a new metrology score and radiology*. *Br J Rheumatol*, 1995. **34**(8): p. 767-70.
37. Chandran, V., et al., *Relationship between spinal mobility and radiographic damage in ankylosing spondylitis and psoriatic spondylitis: a comparative analysis*. *J Rheumatol*, 2007. **34**(12): p. 2463-5.

38. Jenkinson, T.R., et al., *Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index.* J Rheumatol, 1994. **21**(9): p. 1694-8.
39. Calin, A., et al., *A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.* J Rheumatol, 1994. **21**(12): p. 2281-5.
40. Garrett, S., et al., *A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.* J Rheumatol, 1994. **21**(12): p. 2286-91.
41. Ruof, J., O. Sangha, and G. Stucki, *Evaluation of a German version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and Dougados Functional Index (D-FI).* Z Rheumatol, 1999. **58**(4): p. 218-25.
42. Boonen, A., et al., *Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome.* J Rheumatol, 2009. **36**(6): p. 1249-55.
43. Ward, M.M., et al., *Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis.* Arthritis Rheum, 2005. **53**(5): p. 710-7.
44. Daltroy, L.H., et al., *A modification of the Health Assessment Questionnaire for the spondyloarthropathies.* J Rheumatol, 1990. **17**(7): p. 946-50.
45. Doward, L.C., et al., *Translation and validation of non-English versions of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire.* Health Qual Life Outcomes, 2007. **5**: p. 7.
46. Vander Cruyssen, B., et al., *The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice.* Ann Rheum Dis, 2007. **66**(8): p. 1072-7.
47. Brophy, S. and A. Calin, *Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression.* J Rheumatol, 2001. **28**(10): p. 2283-8.
48. Rudwaleit, M., et al., *The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort.* Arthritis Rheum, 2009. **60**(3): p. 717-27.
49. Kiltz, U., et al., *Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis?* Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(9): p. 1415-22.
50. Collantes, E., et al., *Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report.* Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(8): p. 1309-15.
51. Bremander, A., et al., *Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63**(4): p. 550-6.
52. Chorus, A.M., et al., *Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age.* Ann Rheum Dis, 2003. **62**(12): p. 1178-84.
53. Zeboulon, N., M. Dougados, and L. Gossec, *Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review.* Ann Rheum Dis, 2008. **67**(7): p. 955-9.
54. Rosenbaum, J.T., *Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies.* Rheum Dis Clin North Am, 1992. **18**(1): p. 143-51.
55. Accorinti, M., et al., *Clinical features and prognosis of HLA B27-associated acute anterior uveitis in an Italian patient population.* Ocul Immunol Inflamm, 2010. **18**(2): p. 91-6.
56. Munoz-Fernandez, S., et al., *Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period.* J Rheumatol, 2003. **30**(6): p. 1277-9.
57. Benitez-Del-Castillo, J.M., et al., *Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis.* Eye (Lond), 2000. **14** (Pt 3A): p. 340-3.

58. Braun, J., et al., *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): p. 2447-51.
59. Sieper, J., et al., *Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(1): p. 226-9.
60. Rudwaleit, M., et al., *Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(5): p. 696-701.
61. Mielants, H., et al., *Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences*. *Baillieres Clin Rheumatol*, 1996. **10**(1): p. 147-64.
62. Mielants, H., et al., *The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint*. *J Rheumatol*, 1995. **22**(12): p. 2279-84.
63. D'Inca, R., et al., *Articular manifestations in inflammatory bowel disease patients: a prospective study*. *Dig Liver Dis*, 2009. **41**(8): p. 565-9.
64. Peeters, H., et al., *Clinical and genetic factors associated with sacroiliitis in Crohn's disease*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008. **23**(1): p. 132-7.
65. Vavricka, S.R., et al., *Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort*. *Am J Gastroenterol*, 2011. **106**(1): p. 110-9.
66. El Miedany, Y., et al., *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): p. 311-7.
67. Hoffmann, J.C., et al., *[Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease]*. *Z Gastroenterol*, 2008. **46**(9): p. 1094-146.
68. Braun, J., et al., *Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents*. *Arthritis Rheum*, 2007. **57**(4): p. 639-47.
69. Marzo-Ortega, H., et al., *Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis*. *Ann Rheum Dis*, 2003. **62**(1): p. 74-6.
70. Toussirot, E., et al., *Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF-alpha therapy for inflammatory rheumatic disease. A nationwide series*. *Joint Bone Spine*, 2011.
71. Bergfeldt, L., et al., *Ankylosing spondylitis: an important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system. Prevalence among 223 pacemaker-treated men*. *Am J Med*, 1982. **73**(2): p. 187-91.
72. O'Neill, T.W. and B. Bresnihan, *The heart in ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 1992. **51**(6): p. 705-6.
73. Sampaio-Barros, P.D., et al., *Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis*. *Clin Rheumatol*, 2007. **26**(2): p. 225-30.
74. El Maghraoui, A., et al., *Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing*. *Clin Rheumatol*, 2004. **23**(2): p. 123-8.
75. Souza, A.S., Jr., et al., *Pulmonary abnormalities in ankylosing spondylitis: inspiratory and expiratory high-resolution CT findings in 17 patients*. *J Thorac Imaging*, 2004. **19**(4): p. 259-63.
76. Gratacos, J., et al., *Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration*. *J Rheumatol*, 1997. **24**(5): p. 912-5.
77. Peters, M.J., et al., *Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2004. **34**(3): p. 585-92.
78. Heeneman, S. and M.J. Daemen, *Cardiovascular risks in spondyloarthritides*. *Curr Opin Rheumatol*, 2007. **19**(4): p. 358-62.

79. Choe, J.Y., et al., *No differences of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls*. Joint Bone Spine, 2008. **75**(5): p. 548-53.
80. Gonzalez-Juanatey, C., et al., *The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease*. Medicine (Baltimore), 2009. **88**(6): p. 358-65.
81. Peters, M.J., et al., *Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2010. **37**(1): p. 161-6.
82. Peters, M.J., et al., *Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction?* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(3): p. 579-81.
83. Mathieu, S., et al., *Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63**(4): p. 557-63.
84. van Halm, V.P., et al., *Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(11): p. 1473-7.
85. Spanakis, E., et al., *Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab*. J Rheumatol, 2006. **33**(12): p. 2440-6.
86. van Eijk, I.C., et al., *Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(5): p. 1324-30.
87. van Eijk, I.C., et al., *Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(3): p. 362-6.
88. Peters, M.J., et al., *EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(2): p. 325-31.
89. van Tubergen, A., et al., *Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a psychometric analysis*. Arthritis Rheum, 2002. **47**(1): p. 8-16.
90. Jones, S.D., et al., *Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors*. J Rheumatol, 1996. **23**(3): p. 487-90.
91. Dagfinrud, H., et al., *Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures*. Arthritis Rheum, 2005. **53**(1): p. 5-11.
92. Zochling, J. and J. Braun, *Mortality in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. Clin Exp Rheumatol, 2009. **27**(4 Suppl 55): p. S127-30.
93. Brown, W.M. and R. Doll, *Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis*. Br Med J, 1965. **2**(5474): p. 1327-32.
94. Wick, R.R., et al., *Increased risk of myeloid leukaemia in patients with ankylosing spondylitis following treatment with radium-224*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(6): p. 855-9.
95. Bakland, G., J.T. Gran, and J.C. Nossent, *Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(11): p. 1921-5.
96. Zink, A., Minden, K., *Entzündlich rheumatische Erkrankungen*, in Heft 49, R.-K.I. Berlin, Editor 2010, Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
97. Rudwaleit, M., et al., *The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(1): p. 25-31.
98. Amor, B., M. Dougados, and M. Mijiyawa, *[Criteria of the classification of spondylarthropathies]*. Rev Rhum Mal Osteoartic, 1990. **57**(2): p. 85-9.

99. Dougados, M., et al., *The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy*. *Arthritis Rheum*, 1991. **34**(10): p. 1218-27.
100. Versorgungsleitlinien, P.f.N. *Nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz*. AWMF Leitlinien 2010 05 November 2013 31.July 2012].
101. Aydin, S.Z., et al., *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): p. 56-60.
102. van der Linden, S., H.A. Valkenburg, and A. Cats, *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria*. *Arthritis Rheum*, 1984. **27**(4): p. 361-8.
103. Sieper, J. and M. Rudwaleit, *Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(5): p. 659-63.
104. Heuft-Dorenbosch, L., et al., *Performance of various criteria sets in patients with inflammatory back pain of short duration; the Maastricht early spondyloarthritis clinic*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(1): p. 92-8.
105. Underwood, M.R. and P. Dawes, *Inflammatory back pain in primary care*. *Br J Rheumatol*, 1995. **34**(11): p. 1074-7.
106. Liao, Z.T., et al., *An epidemiological survey of low back pain and axial spondyloarthritis in a Chinese Han population*. *Scand J Rheumatol*, 2009. **38**(6): p. 455-9.
107. Jois, R.N., A.J. Macgregor, and K. Gaffney, *Recognition of inflammatory back pain and ankylosing spondylitis in primary care*. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47**(9): p. 1364-6.
108. Brandt, H.C., et al., *Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(11): p. 1479-84.
109. Hermann, J., et al., *Early spondyloarthritis: usefulness of clinical screening*. *Rheumatology (Oxford)*, 2009. **48**(7): p. 812-6.
110. Braun, A., et al., *Identifying patients with axial spondyloarthritis in primary care: how useful are items indicative of inflammatory back pain?* *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(10): p. 1782-7.
111. Poddubnyy, D., et al., *Evaluation of 2 screening strategies for early identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care*. *J Rheumatol*, 2011. **38**(11): p. 2452-60.
112. Rudwaleit, M., et al., *How to diagnose axial spondyloarthritis early*. *Ann Rheum Dis*, 2004. **63**(5): p. 535-43.
113. Sampaio-Barros, P.D., et al., *Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup*. *J Rheumatol*, 2010. **37**(6): p. 1195-9.
114. Freeston, J., et al., *Ankylosing spondylitis, HLA-B27 positivity and the need for biologic therapies*. *Joint Bone Spine*, 2007. **74**(2): p. 140-3.
115. Chung, H.Y., et al., *HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(11): p. 1930-6.
116. van Onna, M., et al., *HLA-B27 and gender independently determine the likelihood of a positive MRI of the sacroiliac joints in patients with early inflammatory back pain: a 2-year MRI follow-up study*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(11): p. 1981-5.
117. Linssen, A., *B27+ disease versus B27- disease*. *Scand J Rheumatol Suppl*, 1990. **87**: p. 111-8; discussion 118-9.
118. Khan, M.A., I. Kushner, and W.E. Braun, *Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 1977. **20**(4): p. 909-12.

119. Kim, T.J., et al., *HLA-B27 homozygosity has no influence on clinical manifestations and functional disability in ankylosing spondylitis*. Clin Exp Rheumatol, 2009. **27**(4): p. 574-9.
120. Spoorenberg, A., et al., *Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 1999. **26**(4): p. 980-4.
121. Baraliakos, X., et al., *The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis*. Arthritis Res Ther, 2008. **10**(5): p. R104.
122. Maksymowych, W.P., et al., *Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(1): p. 93-102.
123. Chiowchanwisawakit, P., et al., *Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(8): p. 2215-25.
124. Pedersen, S.J., et al., *Radiographic progression is associated with resolution of systemic inflammation in patients with axial spondylarthritis treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors: a study of radiographic progression, inflammation on magnetic resonance imaging, and circulating biomarkers of inflammation, angiogenesis, and cartilage and bone turnover*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(12): p. 3789-800.
125. Pedersen, S.J., et al., *Resolution of inflammation following treatment of ankylosing spondylitis is associated with new bone formation*. J Rheumatol, 2011. **38**(7): p. 1349-54.
126. Baraliakos, X., et al., *Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(7): p. 910-5.
127. Diarra, D., et al., *Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling*. Nat Med, 2007. **13**(2): p. 156-63.
128. Daoussis, D., et al., *Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(1): p. 150-8.
129. Appel, H., et al., *Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(11): p. 3257-62.
130. Mau, W., et al., *Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup*. J Rheumatol, 1988. **15**(7): p. 1109-14.
131. Poddubnyy, D., et al., *Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(8): p. 1369-74.
132. Baraliakos, X., et al., *Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: addition of the thoracic spine improves sensitivity to change*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(6): p. 764-71.
133. Baraliakos, X., et al., *The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: differences between genders and appearance of characteristic radiographic features*. Curr Rheumatol Rep, 2011. **13**(5): p. 383-7.
134. Poddubnyy, D., et al., *Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(5): p. 1388-98.
135. van Tubergen, A., et al., *Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(4): p. 518-23.
136. MacKay, K., et al., *The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(12): p. 2263-70.
137. Aaverns, H.L., et al., *Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS)*. Br J Rheumatol, 1996. **35**(4): p. 373-6.

138. Creemers, M.C., et al., *Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(1): p. 127-9.
139. Salaffi, F., et al., *Radiological scoring methods for ankylosing spondylitis: a comparison between the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index and the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score*. *Clin Exp Rheumatol*, 2007. **25**(1): p. 67-74.
140. van der Heijde, D., et al., *Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(10): p. 3063-70.
141. Vosse, D., et al., *Comparing morphometric X-ray absorptiometry and radiography in defining vertebral wedge fractures in patients with ankylosing spondylitis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2007. **46**(11): p. 1667-71.
142. Baraliakos, X., et al., *Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(8): p. 1141-4.
143. Rudwaleit, M., et al., *Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(10): p. 1520-7.
144. Weber, U., et al., *Sensitivity and specificity of spinal inflammatory lesions assessed by whole-body magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis or recent-onset inflammatory back pain*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(7): p. 900-8.
145. Althoff, C.E., et al., *Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI*. *Ann Rheum Dis*, 2012.
146. Weber, U., et al., *Validation of whole-body against conventional magnetic resonance imaging for scoring acute inflammatory lesions in the sacroiliac joints of patients with spondylarthritis*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(7): p. 893-9.
147. Weber, U., et al., *Assessment of active spinal inflammatory changes in patients with axial spondyloarthritis: validation of whole body MRI against conventional MRI*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(4): p. 648-53.
148. Bollow, M., et al., *Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging*. *Ann Rheum Dis*, 2000. **59**(2): p. 135-40.
149. Gong, Y., et al., *Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(5): p. 1399-406.
150. Muche, B., et al., *Anatomic structures involved in early- and late-stage sacroiliitis in spondylarthritis: a detailed analysis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(5): p. 1374-84.
151. Madsen, K.B. and A.G. Jurik, *Magnetic resonance imaging grading system for active and chronic spondylarthritis changes in the sacroiliac joint*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. **62**(1): p. 11-8.
152. Madsen, K.B., N. Egund, and A.G. Jurik, *Grading of inflammatory disease activity in the sacroiliac joints with magnetic resonance imaging: comparison between short-tau inversion recovery and gadolinium contrast-enhanced sequences*. *J Rheumatol*, 2010. **37**(2): p. 393-400.
153. Marzo-Ortega, H., et al., *Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early inflammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(11): p. 1721-7.
154. Song, I.H., et al., *Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early*

- axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48.* Ann Rheum Dis, 2011. **70**(7): p. 1257-63.
155. Wick, M.C., et al., *Erosions are the most relevant magnetic resonance imaging features in quantification of sacroiliac joints in ankylosing spondylitis.* J Rheumatol, 2010. **37**(3): p. 622-7.
 156. Weber, U., et al., *The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects.* Arthritis Rheum, 2010. **62**(10): p. 3048-58.
 157. Weber, U., et al., *Assessment of structural lesions in sacroiliac joints enhances diagnostic utility of magnetic resonance imaging in early spondylarthritis.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(12): p. 1763-71.
 158. Madsen, K.B., B. Schiottz-Christensen, and A.G. Jurik, *Prognostic significance of magnetic resonance imaging changes of the sacroiliac joints in spondyloarthritis--a followup study.* J Rheumatol, 2010. **37**(8): p. 1718-27.
 159. Bennett, A.N., et al., *Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years.* Arthritis Rheum, 2008. **58**(11): p. 3413-8.
 160. Baraliakos, X., 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): p. 730-4.
 161. Rennie, W.J., et al., *Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis: standard clinical protocols may omit inflammatory lesions in thoracic vertebrae.* Arthritis Rheum, 2009. **61**(9): p. 1187-93.
 162. Appel, H., et al., *Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis.* Arthritis Res Ther, 2006. **8**(5): p. R143.
 163. Jevtic, V., et al., *Marginal erosive discovertebral "Romanus" lesions in ankylosing spondylitis demonstrated by contrast enhanced Gd-DTPA magnetic resonance imaging.* Skeletal Radiol, 2000. **29**(1): p. 27-33.
 164. Romanus, R. and S. Yden, *Destructive and ossifying spondylitic changes in rheumatoid ankylosing spondylitis (pelvo-spondylitis ossificans).* Acta Orthop Scand, 1952. **22**(2): p. 88-99.
 165. Bennett, A.N., et al., *Evaluation of the diagnostic utility of spinal magnetic resonance imaging in axial spondylarthritis.* Arthritis Rheum, 2009. **60**(5): p. 1331-41.
 166. Kenny, J.B., P.L. Hughes, and G.H. Whitehouse, *Discovertebral destruction in ankylosing spondylitis: the role of computed tomography and magnetic resonance imaging.* Br J Radiol, 1990. **63**(750): p. 448-55.
 167. Kabasakal, Y., S.L. Garrett, and A. Calin, *The epidemiology of spondylodiscitis in ankylosing spondylitis--a controlled study.* Br J Rheumatol, 1996. **35**(7): p. 660-3.
 168. Bennett, A.N., et al., *The fatty Romanus lesion: a non-inflammatory spinal MRI lesion specific for axial spondyloarthropathy.* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(5): p. 891-4.
 169. Braun, J., et al., *Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems.* Ann Rheum Dis, 2004. **63**(9): p. 1046-55.
 170. Braun, J., et al., *Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system.* Arthritis Rheum, 2003. **48**(4): p. 1126-36.
 171. van der Heijde, D., et al., *Is there a preferred method for scoring activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis?* J Rheumatol, 2007. **34**(4): p. 871-3.

172. Maksymowych, W.P., et al., *Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2005. **53**(5): p. 703-9.
173. Maksymowych, W.P., et al., *Validation of the spondyloarthritis research consortium of Canada magnetic resonance imaging spinal inflammation index: is it necessary to score the entire spine?* *Arthritis Rheum*, 2007. **57**(3): p. 501-7.
174. Lukas, C., et al., *Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment*. *J Rheumatol*, 2007. **34**(4): p. 862-70.
175. Treitl, M., et al., *Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in patients treated for ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 2008. **35**(1): p. 126-36.
176. Kiltz, U., et al., *The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondyloarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study*. *Ann Rheum Dis*, 2012. **71**(7): p. 1207-11.
177. Madsen, K.B. and A.G. Jurik, *MRI grading method for active and chronic spinal changes in spondyloarthritis*. *Clin Radiol*, 2010. **65**(1): p. 6-14.
178. Hermann, K.G., et al., *Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group*. *Ann Rheum Dis*, 2012. **71**(8): p. 1278-88.
179. Rudwaleit, M., et al., *MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(9): p. 1276-81.
180. Braun, J., et al., *Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(5): p. 1646-52.
181. Baraliakos, X., et al., *Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data*. *Arthritis Rheum*, 2005. **53**(6): p. 856-63.
182. Baraliakos, X., et al., *Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(4): p. 1216-23.
183. Sieper, J., et al., *Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 yrs of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent infliximab*. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. **44**(12): p. 1525-30.
184. Jarrett, S.J., et al., *MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(9): p. 1466-9.
185. Feydy, A., et al., *Comparative study of MRI and power Doppler ultrasonography of the heel in patients with spondyloarthritis with and without heel pain and in controls*. *Ann Rheum Dis*, 2012. **71**(4): p. 498-503.
186. Spadaro, A., et al., *Sonographic-detected joint effusion compared with physical examination in the assessment of sacroiliac joints in spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(10): p. 1559-63.
187. Unlu, E., O.N. Pamuk, and N. Cakir, *Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy?* *J Rheumatol*, 2007. **34**(1): p. 110-6.
188. Aydin, S.Z., et al., *Validation of ultrasound imaging for Achilles entheseal fibrocartilage in bovines and description of changes in humans with spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(12): p. 2165-8.

189. D'Agostino, M.A., et al., *How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(8): p. 1433-40.
190. de Miguel, E., et al., *Diagnostic accuracy of enthesis ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(3): p. 434-9.
191. de Miguel, E., et al., *Validity of enthesis ultrasound assessment in spondyloarthropathy*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(2): p. 169-74.
192. Song, I.H., et al., *The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(11): p. 1535-40.
193. Song, I.H., et al., *Limited diagnostic value of unilateral sacroiliitis in scintigraphy in assessing axial spondyloarthritis*. *J Rheumatol*, 2010. **37**(6): p. 1200-2.
194. Devauchelle-Pensec, V., et al., *Computed tomography scanning facilitates the diagnosis of sacroiliitis in patients with suspected spondylarthritis: results of a prospective multicenter French cohort study*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(5): p. 1412-9.
195. Strobel, K., et al., *18F-fluoride PET/CT for detection of sacroiliitis in ankylosing spondylitis*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010. **37**(9): p. 1760-5.
196. Dougados, M., et al., *Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 1999. **26**(4): p. 971-4.
197. Benhamou, M., L. Gossec, and M. Dougados, *Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein*. *Rheumatology (Oxford)*, 2010. **49**(3): p. 536-41.
198. Kroon, F., et al., *Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2012. **71**(10): p. 1623-9.
199. Poddubnyy, D., et al., *Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort*. *Ann Rheum Dis*, 2012. **71**(10): p. 1616-22.
200. Poddubnyy, D.A., et al., *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): p. 1338-41.
201. de Vries, M.K., et al., *Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid a protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(11): p. 1484-90.
202. van der Heijde, D., et al., *ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(12): p. 1811-8.
203. Brandt, J., et al., *[Adaption and validation of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for use in Germany]*. *Z Rheumatol*, 2003. **62**(3): p. 264-73.
204. Pavy, S., S. Brophy, and A. Calin, *Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study*. *J Rheumatol*, 2005. **32**(1): p. 80-5.
205. Brandt, J., et al., *Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab*. *Arthritis Rheum*, 2000. **43**(6): p. 1346-52.
206. Berthelot, J.M., et al., *High intraindividual week-to-week variability in BASDAI and BASFI values: are several evaluations needed before starting or stopping TNFalpha antagonist therapy for spondyloarthropathies?* *Joint Bone Spine*, 2008. **75**(2): p. 167-71.
207. Song, I.H., et al., *Comparison of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index and a modified version of the index in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis without peripheral manifestations*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(11): p. 1701-7.

208. Machado, P., et al., *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(1): p. 47-53.
209. Nas, K., et al., *Discrimination ability of ASDAS estimating disease activity status in patients with ankylosing spondylitis*. *Int J Rheum Dis*, 2010. **13**(3): p. 240-5.
210. Pedersen, S.J., et al., *Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(6): p. 1065-71.
211. Aydin, S.Z., et al., *Active disease requiring TNF-alpha-antagonist therapy can be well discriminated with different ASDAS sets: a prospective, follow-up of disease activity assessment in ankylosing spondylitis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2010. **28**(5): p. 752-5.
212. Doran, M.F., et al., *Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 2003. **30**(2): p. 316-20.
213. Amor, B., et al., *Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies*. *J Rheumatol*, 1994. **21**(10): p. 1883-7.
214. Gran, J.T. and J.F. Skomsvoll, *The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients*. *Br J Rheumatol*, 1997. **36**(7): p. 766-71.
215. Aaverns, H.L., et al., *Smoking and outcome in ankylosing spondylitis*. *Scand J Rheumatol*, 1996. **25**(3): p. 138-42.
216. Ward, M.M., *Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 2002. **29**(7): p. 1420-5.
217. Brophy, S., et al., *The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression*. *J Rheumatol*, 2002. **29**(6): p. 1236-43.
218. van der Heijde, D., et al., *Ankylosing spondylitis: plenary discussion and results of voting on selection of domains and some specific instruments*. *J Rheumatol*, 1999. **26**(4): p. 1003-5.
219. Dagfinrud, H., T.K. Kvien, and K.B. Hagen, *Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(1): p. CD002822.
220. van Tubergen, A., et al., *Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2001. **45**(5): p. 430-8.
221. Passalent, L.A., et al., *Exercise in ankylosing spondylitis: discrepancies between recommendations and reality*. *J Rheumatol*, 2010. **37**(4): p. 835-41.
222. Durmus, D., et al., *Effects of a home-based exercise program on quality of life, fatigue, and depression in patients with ankylosing spondylitis*. *Rheumatol Int*, 2009. **29**(6): p. 673-7.
223. Durmus, D., et al., *Effects of two exercise interventions on pulmonary functions in the patients with ankylosing spondylitis*. *Joint Bone Spine*, 2009. **76**(2): p. 150-5.
224. Karapolat, H., et al., *Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study*. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2009. **45**(4): p. 449-57.
225. Widberg, K., H. Karimi, and I. Hafstrom, *Self- and manual mobilization improves spine mobility in men with ankylosing spondylitis--a randomized study*. *Clin Rehabil*, 2009. **23**(7): p. 599-608.
226. Aytekin, E., et al., *Home-based exercise therapy in patients with ankylosing spondylitis: effects on pain, mobility, disease activity, quality of life, and respiratory functions*. *Clin Rheumatol*, 2012. **31**(1): p. 91-7.
227. Colina, M., et al., *Combination treatment with etanercept and an intensive spa rehabilitation program in active ankylosing spondylitis*. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2009. **22**(4): p. 1125-9.

228. Kraag, G., et al., *The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis--a randomized controlled trial.* J Rheumatol, 1990. **17**(2): p. 228-33.
229. Ince, G., et al., *Effects of a multimodal exercise program for people with ankylosing spondylitis.* Phys Ther, 2006. **86**(7): p. 924-35.
230. Lim, H.J., Y.I. Moon, and M.S. Lee, *Effects of home-based daily exercise therapy on joint mobility, daily activity, pain, and depression in patients with ankylosing spondylitis.* Rheumatol Int, 2005. **25**(3): p. 225-9.
231. Kraag, G., et al., *The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis--an 8-month followup.* J Rheumatol, 1994. **21**(2): p. 261-3.
232. Karapolat, H., et al., *Comparison of group-based exercise versus home-based exercise in patients with ankylosing spondylitis: effects on Bath Ankylosing Spondylitis Indices, quality of life and depression.* Clin Rheumatol, 2008. **27**(6): p. 695-700.
233. Hidding, A., et al., *Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial.* Arthritis Care Res, 1993. **6**(3): p. 117-25.
234. Helliwell, P., *A randomised trial of three different physiotherapy regimes in ankylosing spondylitis.* Physiotherapy, 1996. **82**: p. 85-90.
235. Analay, Y., et al., *The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis.* Clin Rehabil, 2003. **17**(6): p. 631-6.
236. Bakker, C., et al., *Cost effectiveness of group physical therapy compared to individualized therapy for ankylosing spondylitis. A randomized controlled trial.* J Rheumatol, 1994. **21**(2): p. 264-8.
237. Ciprian, L., et al., *The effects of combined spa therapy and rehabilitation on patients with ankylosing spondylitis being treated with TNF inhibitors.* Rheumatol Int, 2011.
238. Gurcay, E., et al., *Stanger bath therapy for ankylosing spondylitis: illusion or reality?* Clin Rheumatol, 2008. **27**(7): p. 913-7.
239. Altan, L., et al., *The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis.* Scand J Rheumatol, 2006. **35**(4): p. 283-9.
240. Codish, S., et al., *Spa therapy for ankylosing spondylitis at the Dead Sea.* Isr Med Assoc J, 2005. **7**(7): p. 443-6.
241. Rutherford, S.M., C.F. Nicolson, and E.R. Crowther, *Symptomatic improvement in function and disease activity in a patient with ankylosing spondylitis utilizing a course of chiropractic therapy: a prospective case study.* J Can Chiropr Assoc, 2005. **49**(2): p. 81-91.
242. Oosterveld, F.G., et al., *Infrared sauna in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. A pilot study showing good tolerance, short-term improvement of pain and stiffness, and a trend towards long-term beneficial effects.* Clin Rheumatol, 2009. **28**(1): p. 29-34.
243. Tarner, I.H., et al., *The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1beta, and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis.* Clin Rheumatol, 2009. **28**(4): p. 397-402.
244. Samborski, W., et al., *[Can thermal therapy of ankylosing spondylitis induce an activation of the disease?].* Z Rheumatol, 1992. **51**(3): p. 127-31.
245. Gemignani, G., et al., *Transcutaneous electrical nerve stimulation in ankylosing spondylitis: a double-blind study.* Arthritis Rheum, 1991. **34**(6): p. 788-9.
246. Spadaro, A., et al., *Occupational therapy in ankylosing spondylitis: Short-term prospective study in patients treated with anti-TNF-alpha drugs.* Joint Bone Spine, 2008. **75**(1): p. 29-33.

247. Barkhuizen, A., et al., *Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2006. **33**(9): p. 1805-12.
248. Dougados, M., et al., *A double blind crossover placebo controlled trial of ximoprofen in as*. J Rheumatol, 1989. **16**(8): p. 1167-9.
249. Dougados, M., et al., *Ximoprofen in ankylosing spondylitis. A double blind placebo controlled dose ranging study*. Scand J Rheumatol, 1994. **23**(5): p. 243-8.
250. Sturrock, R.D. and F.D. Hart, *Double-blind cross-over comparison of indomethacin, flurbiprofen, and placebo in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 1974. **33**(2): p. 129-31.
251. van der Heijde, D., 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): p. 1205-15.
252. Gossec, L., et al., *Efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(11): p. 1563-7.
253. Sieper, J., 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): p. 323-9.
254. Escalas, C., S. Trijau, and M. Dougados, *Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(7): p. 1317-25.
255. Zochling, J., et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in ankylosing spondylitis--a population-based survey*. Clin Rheumatol, 2006. **25**(6): p. 794-800.
256. Wanders, A., et al., *Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(6): p. 1756-65.
257. Peloso, P.M., et al., *Longitudinal numbers-needed-to-treat (NNT) for achieving various levels of analgesic response and improvement with etoricoxib, naproxen, and placebo in ankylosing spondylitis*. BMC Musculoskelet Disord, 2011. **12**: p. 165.
258. van der Heijde, D., et al., *2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(6): p. 905-8.
259. Cannon, C.P., et al., *Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison*. Lancet, 2006. **368**(9549): p. 1771-81.
260. Farkouh, M.E., et al., *Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial*. Lancet, 2004. **364**(9435): p. 675-84.
261. Song, I.H., et al., *Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(4): p. 929-38.
262. Bolten, W., *Nichtsteroidale Antirheumatika, aktualisierte Empfehlungen zur Verordnung*. , 2009, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie.
263. Burmester, G., et al., *The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(5): p. 818-22.
264. Ärzteschaft, A.d.d., *Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen*, in *Band 35, Sonderheft 1*, A.d.d. Ärzteschaft, Editor 2008.
265. Basavaraj, K.H., et al., *The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis*. Int J Dermatol, 2010. **49**(12): p. 1351-61.

266. Braun, J., et al., *Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 1995. **38**(4): p. 499-505.
267. Zochling, J., et al., *Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**(4): p. 423-32.
268. van der Heijde, D., et al., *Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(9): p. 1218-21.
269. Dougados, M., et al., *Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE)*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(5): p. 799-804.
270. Haibel, H., et al., *Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(7): p. 1981-91.
271. Song, I.H., et al., *Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(4): p. 590-6.
272. Barkham, N., et al., *Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis*. *Arthritis Rheum*, 2009. **60**(4): p. 946-54.
273. Sieper, J., et al., *Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1)*. *Ann Rheum Dis*, 2012.
274. van der Heijde, D., 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): p. 2136-46.
275. van der Heijde, D., et al., *Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(6): p. 922-9.
276. van der Heijde, D.M., et al., *Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis*. *Arthritis Res Ther*, 2009. **11**(4): p. R124.
277. Davis, J.C., Jr., et al., *Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(11): p. 3230-6.
278. Davis, J.C., et al., *Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(11): p. 1557-62.
279. Davis, J.C., Jr., et al., *Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(3): p. 346-52.
280. Calin, A., et al., *Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2004. **63**(12): p. 1594-600.
281. Dijkmans, B., et al., *Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 2009. **36**(6): p. 1256-64.
282. Martin-Mola, E., et al., *Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2010. **28**(2): p. 238-45.
283. van der Heijde, D., et al., *Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**(12): p. 1572-7.

284. Dougados, M., et al., *A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(8): p. 1430-5.
285. Navarro-Sarabia, F., et al., *High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study)*. *Rheumatology (Oxford)*, 2011. **50**(10): p. 1828-37.
286. Braun, J., et al., *Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial*. *Arthritis Rheum*, 2011. **63**(6): p. 1543-51.
287. Inman, R.D., et al., *Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(11): p. 3402-12.
288. Braun, J., et al., *Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial*. *Lancet*, 2002. **359**(9313): p. 1187-93.
289. Braun, J., et al., *Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(2): p. 229-34.
290. Braun, J., et al., *Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years*. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. **44**(5): p. 670-6.
291. Braun, J., et al., *Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(3): p. 340-5.
292. Baraliakos, X., et al., *Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years--early clinical response predicts long-term outcome*. *Rheumatology (Oxford)*, 2011. **50**(9): p. 1690-9.
293. van der Heijde, D., et al., *Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT)*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(2): p. 582-91.
294. Heldmann, F., et al., *The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): a European multicentre study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab*. *Clin Exp Rheumatol*, 2011. **29**(4): p. 672-80.
295. Revicki, D.A., et al., *Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS)*. *J Rheumatol*, 2008. **35**(7): p. 1346-53.
296. Kristensen, L.E., et al., *Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. **62**(10): p. 1362-9.
297. Cohen, J.D., et al., *Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series*. *J Rheumatol*, 2007. **34**(2): p. 380-5.
298. Braun, J., et al., *Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(8): p. 1032-6.
299. Gonnet-Gracia, C., et al., *Anti-nuclear antibodies, anti-DNA and C4 complement evolution in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis treated with TNF-alpha blockers*. *Clin Exp Rheumatol*, 2008. **26**(3): p. 401-7.
300. Maksymowych, W.P., et al., *Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study*. *J Rheumatol*, 2010. **37**(8): p. 1728-34.
301. van der Heijde, D., et al., *Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(5): p. 1324-31.

302. Baraliakos, X., et al., *Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(9): p. 1450-3.
303. Visvanathan, S., et al., *Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(2): p. 175-82.
304. Davis, J.C., Jr., et al., *Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study*. Arthritis Rheum, 2007. **57**(6): p. 1050-7.
305. Braun, J., et al., *Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(6): p. 999-1004.
306. Boonen, A., et al., *Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept*. J Rheumatol, 2008. **35**(4): p. 662-7.
307. Kimel, M., et al., *Norms-based assessment of patient-reported outcomes associated with adalimumab monotherapy in patients with ankylosing spondylitis*. Clin Exp Rheumatol, 2011. **29**(4): p. 624-32.
308. Verstappen, S.M., et al., *Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(5): p. 823-6.
309. Villiger, P.M., et al., *Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(10): p. 1842-4.
310. van der Heijde, D., et al., *Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial*. Arthritis Rheum, 2006. **55**(4): p. 569-74.
311. Barkham, N., et al., *Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(11): p. 1926-8.
312. Keat, A.C., et al., *Influence of biologic therapy on return to work in people with work disability due to ankylosing spondylitis*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(4): p. 481-3.
313. Kristensen, L.E., et al., *Sick leave in patients with ankylosing spondylitis before and after anti-TNF therapy: a population-based cohort study*. Rheumatology (Oxford), 2011.
314. Maksymowych, W.P., et al., *Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2010. **37**(2): p. 385-92.
315. Braun, J., et al., *International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(9): p. 817-24.
316. Braun, J., et al., *First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(3): p. 316-20.
317. Kiltz, U., J. Sieper, and J. Braun, *[ASAS recommendations on the use of TNF inhibitors for patients with axial spondyloarthritis : evaluation of the 2010 update in the German-speaking area]*. Z Rheumatol, 2013. **72**(1): p. 81-8.
318. van der Heijde, D., et al., *Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group*. J Rheumatol, 1997. **24**(11): p. 2225-9.
319. Heiberg, M.S., et al., *The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(2): p. 234-40.

320. Arends, S., 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): p. R94.
321. Vastesaeger, N., et al., *Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(6): p. 973-81.
322. Glintborg, B., et al., *Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(11): p. 2002-8.
323. Lord, P.A., et al., *Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register*. *Rheumatology (Oxford)*, 2010. **49**(3): p. 563-70.
324. Sieper, J., et al., *Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2012. **71**(5): p. 700-6.
325. Breban, M., et al., *Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(1): p. 88-97.
326. Marzo-Ortega, H., et al., *Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(11): p. 1568-75.
327. Li, E.K., et al., *Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation*. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47**(9): p. 1358-63.
328. Perez-Guijo, V.C., et al., *Increased efficacy of infliximab associated with methotrexate in ankylosing spondylitis*. *Joint Bone Spine*, 2007. **74**(3): p. 254-8.
329. Giardina, A.R., et al., *A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis*. *Rheumatol Int*, 2010. **30**(11): p. 1437-40.
330. Braun, J., et al., *Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study*. *Ann Rheum Dis*, 2011.
331. Braun, J., et al., *Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo- controlled GO-RAISE study*. *Ann Rheum Dis*, 2011.
332. Baraliakos, X., et al., *Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab*. *Arthritis Res Ther*, 2005. **7**(3): p. R439-44.
333. Inman, R.D. and W.P. Maksymowych, *A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 2010. **37**(6): p. 1203-10.
334. Krzysiek, R., et al., *Circulating concentration of infliximab and response to treatment in ankylosing spondylitis: results from a randomized control study*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(5): p. 569-76.
335. Arends, S., et al., *The formation of autoantibodies and antibodies to TNF-alpha blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2010. **28**(5): p. 661-8.
336. de Vries, M.K., et al., *Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(9): p. 1252-4.
337. Bartelds, G.M., et al., *Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(5): p. 817-21.
338. de Vries, M.K., et al., *Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(4): p. 531-5.

339. Lie, E., et al., *Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(1): p. 157-63.
340. Rudwaleit, M., et al., *Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy*. Arthritis Res Ther, 2010. **12**(3): p. R117.
341. Diel, R., et al., [*Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases*]. Pneumologie, 2009. **63**(6): p. 329-34.
342. Fouque-Aubert, A., et al., *Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(10): p. 1756-61.
343. Mariette, X., et al., *Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(11): p. 1895-904.
344. Pham, T., et al., *TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring*. Joint Bone Spine, 2011. **78 Suppl 1**: p. 15-185.
345. Song, I.H., et al., *Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(5): p. 1290-7.
346. Song, I.H., et al., *Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(6): p. 1108-10.
347. Chen, J. and C. Liu, *Sulfasalazine for ankylosing spondylitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. CD004800.
348. Genc, H., et al., *The effects of sulfasalazine treatment on enthesal abnormalities of inflammatory rheumatic diseases*. Clin Rheumatol, 2007. **26**(7): p. 1104-10.
349. Braun, J., et al., *Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(9): p. 1147-53.
350. Chen, J., C. Liu, and J. Lin, *Methotrexate for ankylosing spondylitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD004524.
351. Maksymowych, W.P., et al., *A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(3): p. 766-73.
352. Haibel, H., et al., *Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate*. Rheumatology (Oxford), 2003. **42**(8): p. 1018-20.
353. Cairns, A.P., et al., *An open study of pulse pamidronate treatment in severe ankylosing spondylitis, and its effect on biochemical markers of bone turnover*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(2): p. 338-9.
354. Malaviya, A.N., et al., *A new strategy of drug treatment in NSAID-unresponsive ankylosing spondylitis: combination of pamidronate and methylprednisolone monthly intravenous infusions on the background of a combination of disease modifying drugs sulfasalazine and methotrexate*. J Assoc Physicians India, 2007. **55**: p. 193-7.
355. Santra, G., et al., *Assessment of the efficacy of pamidronate in ankylosing spondylitis: an open prospective trial*. Singapore Med J, 2010. **51**(11): p. 883-7.
356. Chatfield, S.M., et al., *Complementary and alternative medicines in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study*. Clin Rheumatol, 2009. **28**(2): p. 213-7.
357. Brophy, S., et al., *Internet-based randomised controlled trials for the evaluation of complementary and alternative medicines: probiotics in spondyloarthropathy*. BMC Musculoskelet Disord, 2008. **9**: p. 4.

358. Jenks, K., et al., *Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: a randomized controlled trial*. J Rheumatol, 2010. **37**(10): p. 2118-25.
359. Huang, Z., et al., *Efficacy and safety of ultrasound-guided local injections of etanercept into entheses of ankylosing spondylitis patients with refractory Achilles enthesitis*. Clin Exp Rheumatol, 2011. **29**(4): p. 642-9.
360. Maugars, Y., et al., *Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study*. Br J Rheumatol, 1996. **35**(8): p. 767-70.
361. Luukkainen, R., et al., *Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy*. Clin Exp Rheumatol, 1999. **17**(1): p. 88-90.
362. Braun, J., et al., *Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondylarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging*. J Rheumatol, 1996. **23**(4): p. 659-64.
363. Vander Cruyssen, B., et al., *Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(1): p. 73-81.
364. Bhan, S., K.K. Eachempati, and R. Malhotra, *Primary cementless total hip arthroplasty for bony ankylosis in patients with ankylosing spondylitis*. J Arthroplasty, 2008. **23**(6): p. 859-66.
365. Kiaer, T. and M. Gehrchen, *Transpedicular closed wedge osteotomy in ankylosing spondylitis: results of surgical treatment and prospective outcome analysis*. Eur Spine J, 2010. **19**(1): p. 57-64.
366. Pigge, R.R., et al., *Effectiveness of preoperative planning in the restoration of balance and view in ankylosing spondylitis*. Neurosurg Focus, 2008. **24**(1): p. E7.
367. Anwar, F., et al., *Delayed presentation and diagnosis of cervical spine injuries in long-standing ankylosing spondylitis*. Eur Spine J, 2011. **20**(3): p. 403-7.
368. Hoh, D.J., P. Khoueir, and M.Y. Wang, *Management of cervical deformity in ankylosing spondylitis*. Neurosurg Focus, 2008. **24**(1): p. E9.
369. Sapkas, G., et al., *Surgical outcome after spinal fractures in patients with ankylosing spondylitis*. BMC Musculoskelet Disord, 2009. **10**: p. 96.
370. Thumbikat, P., et al., *Spinal cord injury in patients with ankylosing spondylitis: a 10-year review*. Spine (Phila Pa 1976), 2007. **32**(26): p. 2989-95.
371. Whang, P.G., et al., *The management of spinal injuries in patients with ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a comparison of treatment methods and clinical outcomes*. J Spinal Disord Tech, 2009. **22**(2): p. 77-85.
372. Ayhan, F., M. Gecene, and R. Gündüz, *Long-Term Effects of Comprehensive Inpatient Rehabilitation on Function and Disease Activity in Patients with Chronic Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis*. Turk J Rheumatol, 2011. **26**: p. 135-142.
373. Staalesen Strumse, Y.A., et al., *Efficacy of rehabilitation for patients with ankylosing spondylitis: comparison of a four-week rehabilitation programme in a Mediterranean and a Norwegian setting*. J Rehabil Med, 2011. **43**(6): p. 534-42.
374. Masiero, S., et al., *Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy: a randomized controlled trial*. J Rheumatol, 2011. **38**(7): p. 1335-42.
375. Van Tubergen, A., et al., *Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial*. Arthritis Rheum, 2002. **47**(5): p. 459-67.
376. Mau, W. and A. Muller, *[Rehabilitation and outpatient physiotherapy in rheumatic disease patients. Results of cross-sectional studies of patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis and rheumatologists]*. Z Rheumatol, 2008. **67**(7): p. 542-53.

377. Boonen, A., et al., *ASAS/WHO ICF Core Sets for ankylosing spondylitis (AS): how to classify the impact of AS on functioning and health*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(1): p. 102-7.
378. Boonen, A., et al., *Aspects relevant for functioning in patients with ankylosing spondylitis according to the health professionals: a Delphi study with the ICF as reference*. *Rheumatology (Oxford)*, 2009. **48**(8): p. 997-1002.
379. van Echteld, I., et al., *Identification of the most common problems by patients with ankylosing spondylitis using the international classification of functioning, disability and health*. *J Rheumatol*, 2006. **33**(12): p. 2475-83.
380. Ward, M.M., *Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients*. *Arthritis Care Res*, 1999. **12**(4): p. 247-55.
381. Boonen, A., et al., *Which aspects of functioning are relevant for patients with ankylosing spondylitis: results of focus group interviews*. *J Rheumatol*, 2009. **36**(11): p. 2501-11.
382. Sigl, T., et al., *ICF based comparison of disease specific instruments measuring physical functional ability in ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(11): p. 1576-81.
383. Gordeev, V.S., et al., *Role of contextual factors in health-related quality of life in ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(1): p. 108-12.
384. Zink, A., W. Mau, and M. Schneider, *Epidemiologische und sozialmedizinische Aspekte entzündlich-rheumatischer Systemerkrankungen Internist (Berl)*, 2001. **42**(2): p. 211-6, 219-22.
385. Ward, M.M. and S. Kuzis, *Risk factors for work disability in patients with ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 2001. **28**(2): p. 315-21.
386. Cakar, E., et al., *Work disability in ankylosing spondylitis: differences among working and work-disabled patients*. *Clin Rheumatol*, 2009. **28**(11): p. 1309-14.
387. Boonen, A., et al., *Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries*. *Ann Rheum Dis*, 2002. **61**(5): p. 429-37.
388. Boonen, A., et al., *Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients*. *Ann Rheum Dis*, 2001. **60**(4): p. 353-8.
389. Bönisch, A., *Evaluation eines Schulungsprogramms für Patienten mit Spondylitis ankylosans*, in *Prädiktion, Verfahrensoptimierung und Kosten in der medizinischen Rehabilitation*, F. Pertermann, Editor 2005: Regensburg. p. 51-102.
390. Krauth, C., *Gesundheitsökonomische Evaluation eines Patientenschulungsprogramms Spondylitis ankylosans in der stationären Rehabilitation*, in *Prädiktion, Verfahrensoptimierung und Kosten in der medizinischen Rehabilitation*, F. Petermann, Editor 2005: Regensburg. p. 103-143.
391. Mau, W. and I. Ehlebracht-König, *[Rehabilitation in axial spondyloarthritis]*. *Rehabilitation (Stuttg)*, 2013. **52**(1): p. 51-62.
392. Ward, M.M., et al., *Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(7): p. 859-66.
393. Mathey, D.L., et al., *Relationship between smoking and patient-reported measures of disease outcome in ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 2011. **38**(12): p. 2608-15.
394. Dougados, M., et al., *The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients*. *Joint Bone Spine*, 2011. **78**(6): p. 598-603.
395. Chung, H.Y., et al., *Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort*. *Ann Rheum Dis*, 2012. **71**(6): p. 809-16.
396. Feldtkeller, E., *Do patient self-help organizations help?* *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2002. **16**(4): p. 667-73.

397. Plasqui, G., et al., *Physical activity and body composition in patients with ankylosing spondylitis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(1): p. 101-7.
398. Weisman, M.H., et al., *Development and validation of a case ascertainment tool for ankylosing spondylitis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(1): p. 19-27.
399. van der Heijde, D., et al., *Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(4): p. R127.
400. Han, C., et al., *The impact of infliximab treatment on quality of life in patients with inflammatory rheumatic diseases*. Arthritis Res Ther, 2007. **9**(5): p. R103.
401. Visvanathan, S., et al., *Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(4): p. 511-7.