

Diplomarbeit

**Evaluation der Calin-Kriterien, Berlin-Kriterien und
ASAS-Kriterien zur Detektion einer axialen
Spondyloarthritis oder ankylosierenden Spondylitis**

eingereicht von

Christine Leitgeb

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

An der klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.Dr. Josef Hermann

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.03.2015

Christine Leitgeb eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Dozent Dr. Josef Hermann recht herzlich für die Betreuung und tatkräftige Unterstützung beim Erstellen meiner Diplomarbeit bedanken.

Besonderer Dank geht an meine Großmutter Ingeborg Juratsch für die moralische und finanzielle Unterstützung während meiner gesamten Studienzzeit.

Der wichtigste Dank geht an meinen Lebensgefährten Dr. Christian Wolrab, der mich stets unterstützt hat und mit Lob, Kritik und Anregungen nicht sparte und mich immer wieder aufs Neue motivierte.

Diese Diplomarbeit widme ich meinen verstorbenen Großvater Josef Juratsch.

Zusammenfassung

Die vorliegende Diplomarbeit evaluierte drei Klassifikationskriterien des entzündlichen Rückenschmerzes und das HLA-B27 Antigen bei PatientInnen mit noch nicht diagnostisch abgeklärtem chronischem Rückenschmerz hinsichtlich ihrer Wertigkeit in der Diagnostik einer axSpA/AS.

Die Diagnostik der frühen Krankheitsstadien der axSpA/AS ist schwierig. Die Nativradiologie ist zumeist negativ; die Differenzierung von anderen Ursachen eines chronischen Rückenschmerzes aber wesentlich. Daher kommt dem entzündlichen Rückenschmerz zur Detektion einer axSpA/AS außerordentliche Bedeutung zu.

Unter den 3 in der Praxis verwendeten Klassifikationskriterien für den entzündlichen Rückenschmerz, den Calin-, Berlin- und ASAS-Kriterien, werden die ASAS-Kriterien in der Erfassung radiologisch manifester als auch nicht radiologischer Formen der axSpA/AS in der Literatur bevorzugt.

Ergänzend zu den klinischen und radiologischen Veränderungen wird auch der Nachweis des MHC-Klasse I Antigen HLA-B27 zur Diagnosefindung der axSpA/AS herangezogen. Auch in der vorliegenden Untersuchung war der Nachweis des HLA-B27 Antigens mit hoher Sensitivität, Spezifität und Likelihood Ratio (LR) für das Vorliegen einer axSpA/AS assoziiert. Das HLA-B27 Merkmal erwies sich bei Vorliegen eines chronischen Rückenschmerzes unabhängig vom entzündlichen Rückenschmerz als statistisch signifikanter Prädiktor für eine axSpA/AS.

Die Calin-Kriterien erwiesen sich als hoch sensitiv für die Detektion einer axSpA/AS, die geringe Spezifität und fehlende Signifikanz limitiert aber ihren Einsatz in der Praxis.

Die ASAS-Kriterien konnten in der vorliegenden Studie aber im Vergleich zu den anderen getesteten Klassifikationskriterien und zu einem HLA-B27 Antigen positivem Befund wegen der niedrigen Sensitivität und Spezifität sowie LR an die Ergebnisse anderer Publikationen nicht anschließen.

Unter den Klassifikationskriterien erwiesen sich die Berlin-Kriterien als besonders spezifisch und statistisch signifikant mit einer axSpA/AS assoziiert. Die LR für das

Vorliegen einer axSpA/AS war im Vergleich zu den Calin- und ASAS-Kriterien bei den Berlin-Kriterien höher und war zusammen mit dem Nachweis des HLA-B27 Antigens der beste Hinweis auf eine axSpA/AS.

Abstract

This diploma thesis evaluated 3 classification criteria for inflammatory back pain (IBP) and the HLA-B27 antigen in patients with undiagnosed chronic back pain.

The three criteria for IBP were tested with regard to their impact on the diagnosis of axSpA/AS.

Early diagnosis of axSpA/AS is difficult. Radiographic imaging of the sacroiliacal joints and the spine reveals only signs of chronic inflammation at a late state of disease and is therefore of limited value in early disease states.

For differentiation of IBP from other causes of chronic back pain clinical criteria of IBP have been described.

IBP is the leading symptom of axSpA/AS and the impact of sensitive and specific classification criteria of IBP is paramount for the early diagnosis of axSpA/AS.

In clinical practice all three classification criteria – Calin, Berlin and ASAS – are used for the diagnosis of IBP but the ASAS criteria are most frequently used in the literature.

Alongside with clinical and radiologic features of axSpA/AS the HLA-B27 antigen is of validated value for the diagnosis of axSpA/AS. In the present study HLA-B27 proved to be accurate with high sensitivity, specificity and likelihood ratio for the detection of axSpA/AS. HLA-B27 was a statistically significant predictor for axSpA/AS independently of positive classification criteria of IBP.

In this thesis Calin criteria had a high sensitivity for the diagnosis of axSpA/AS but low specificity limiting the practical value of this criteria as classification criteria of IBP.

ASAS criteria of IBP showed lower sensitivity but higher specificity and likelihood ratio than the Calin criteria for the diagnosis of axSpA/AS.

In contrast, the Berlin criteria of IBP were statistically significant associated with the presence of axSpA/AS and showed the highest specificity for axSpA/AS.

In this diploma thesis the combination of Berlin criteria of IBP with the presence HLA-B27 was most accurate predictive value for the presence of axSpA/AS.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iv
Zusammenfassung	v
Abstract.....	vii
Inhaltsverzeichnis	viii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Definitionen.....	1
1.1.1 Spondyloarthritiden (SpA).....	1
1.1.2 Axiale Spondyloarthritis (axSpA).....	2
1.1.2.1 Klassifikationskriterien für die axiale Spondyloarthritis	4
1.1.2.2 Ankylosierende Spondylitis (AS)-Morbus Bechterew	6
1.1.3 Periphere Spondyloarthritiden.....	8
1.1.4 Der entzündliche Rückenschmerz.....	8
1.1.4.1 Klassifikationskriterien des entzündlichen Rückenschmerzes nach Calin, Berlin und nach der ASAS	9
1.1.4.2 Wertigkeit der Calin-, Berlin- und ASAS-Kriterien	11
1.1.5 Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratio und p-Wert	12
1.1.6 Nicht entzündliche Wirbelsäulenerkrankungen/Differentialdiagnosen	15
1.2 Das Krankheitsbild der Spondyloarthritiden	16
1.2.1 Epidemiologie	16
1.2.2 Symptome der SpA	19
1.2.3 Diagnostik	24
1.2.3.1 Röntgen.....	24
1.2.3.2 Computertomographie (CT)	28
1.2.3.3 Magnetresonanztomographie (MRT).....	29
1.2.3.4 Sonographie	30
1.2.3.5 Szintigraphie	30
1.2.3.6 Das Antigen HLA-B27	31
1.2.3.7 Der Weg zur Diagnose.....	32
1.2.3.7.1 Diagnose der axSpA	33
1.2.4 Therapie.....	34
2 Fragestellung der Diplomarbeit	37
2.1 Hypothesen.....	37
2.2 Methodik.....	37
2.2.1 Einschlusskriterien	38
2.2.2 Ausschlusskriterien	39
3 Ergebnisse.....	39
3.1.1 PatientInnencharakteristika	39
3.1.2 Sensitivität und Spezifität der Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes für eine axSpA	40
4 Diskussion	45
5 Literaturverzeichnis	48

Glossar und Abkürzungen

AS	Ankylosierende Spondylitis
SpA	Spondyloarthritis
axSpA	axiale Spondyloarthritis
IBP	inflammatory back pain
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis of international Society
ReA	Reaktive Arthritis
PsA	Arthritis in Assoziation mit Psoriasis
CRP	C-reaktive Protein
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
SpA	Spondyloarthritis
nr-axSpA	Nicht-radiographische axiale Spondyloarthritis
uSpA	undifferenzierte Spondyloarthritis
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
IBD – SpA	Inflammatory Bowel Disease (Enteropathische Spondyloarthritis)
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
BWS	Brustwirbelsäule
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
DC 1	Diagnosecode 1
LR	Likelihood-Ratio
SIG	Sacroiliacalgelenke

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Konzept der axialen Spondyloarthritis

Ebner W, Stieger J, Hermann J, Herold M, Redlich K, Schirmer M, Striberski D. Leitfaden axiale Spondyloarthritis (aSpA). 2. Auflage. S.1

Abbildung 2: Therapie der Spondyloarthritiden

Modifiziert übernommen aus: Zöchling J et al. Ann Rheum Dis 2006;65:442-52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der SpAs

Akgul O, Ozgocem S. Classification criteria for spondyloarthropathies. World J Orthop 2011; 2(12): 107-115 ISSN 2218-5836 (online)

Tabelle 2: Muskuloskelettale und extraskelettale Manifestationen der SpAs

Tabelle 3: Radiologische Einteilung der Graduierung von Veränderungen im Sakroilialgelenk bei Spondylitis ankylosans (New York Kriterien)

Althoff C.E, Hermann K.G, Braun J, Sieper J. Ankylosierende Spondylitis. Z Rheumathol 2006.65:688-699

Tabelle 4: Kriterien der europäischen Spondylarthropathie – Studiegruppe für eine SpA

Dougados M, von der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondyloarthropathy. Arthritis Rheum 1991;34:1218-1227

Tabelle 5: Charakteristika des gesamten PatientInnenkollektivs

Tabelle 6: Häufigkeit der 3 Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes bei axSpA/AS bzw. non SpA/AS PatientInnen

Tabelle 7: Sensitivität, Spezifität und positive Likelihood Ratio für die ASAS-, Berlin- und Calin-Kriterien im untersuchten PatientInnenkollektiv

Tabelle 8: Charakteristika von PatientInnen die alle 3 Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes erfüllten

Tabelle 9: HLA-B27 Antigen im PatientInnenkollektiv (91 Patienten)

Tabelle 10: HLA-B27 PatientInnen Geschlechterverteilung

1 Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Evaluation der ASAS-, Berlin- und Calin-Kriterien für den entzündlichen Rückenschmerz und deren Wertigkeit für die Detektion einer axSpA/AS. Es soll herausgefunden werden welches dieser 3 Kriterien die höchste Sensivität und welches die höchste Spezifität für diese Erkrankung hat.

1.1 Definitionen

1.1.1 Spondyloarthritiden (SpA)

Die Spondyloarthritiden werden zu den chronisch entzündlich rheumatologischen Erkrankungen gezählt, die charakteristisch eine Beteiligung des Achsen skeletts und der Sehnenansätze (Enthesien) sowie eine Assoziation mit dem MHC-Klasse-I-Antigen HLA-B27 aufweisen.¹

Die vorwiegende Beteiligung des Achsen skeletts wird prädominant axialer Typ der SpA genannt; den vorwiegenden Befall der peripheren Gelenke nennt man prädominant peripherer Typ der SpA.²

Folgende 2 Gruppen sind bei Spondyloarthritiden zu unterscheiden³:

Vorwiegend axiale SpA (axSpA)

- Ankylosierende Spondylitis (AS = Morbus Bechterew)
- Nativ-radiologische nicht nachweisbare axSpA

¹ Braun J, Sieper J. Spondyloarthritiden. Z Rheumatol 2010; 69:425-434

² Braun J, Sieper J. Spondyloarthritiden. Z Rheumatol 2010; 69:425-434

³ Ebner W, Stieger J, Hermann J, Herold M, Redlich K, Schirmer M, Striberski D. Leitfaden axiale Spondyloarthritis (aSpA). 2. Auflage. S.1

Konzept der axialen SpA:

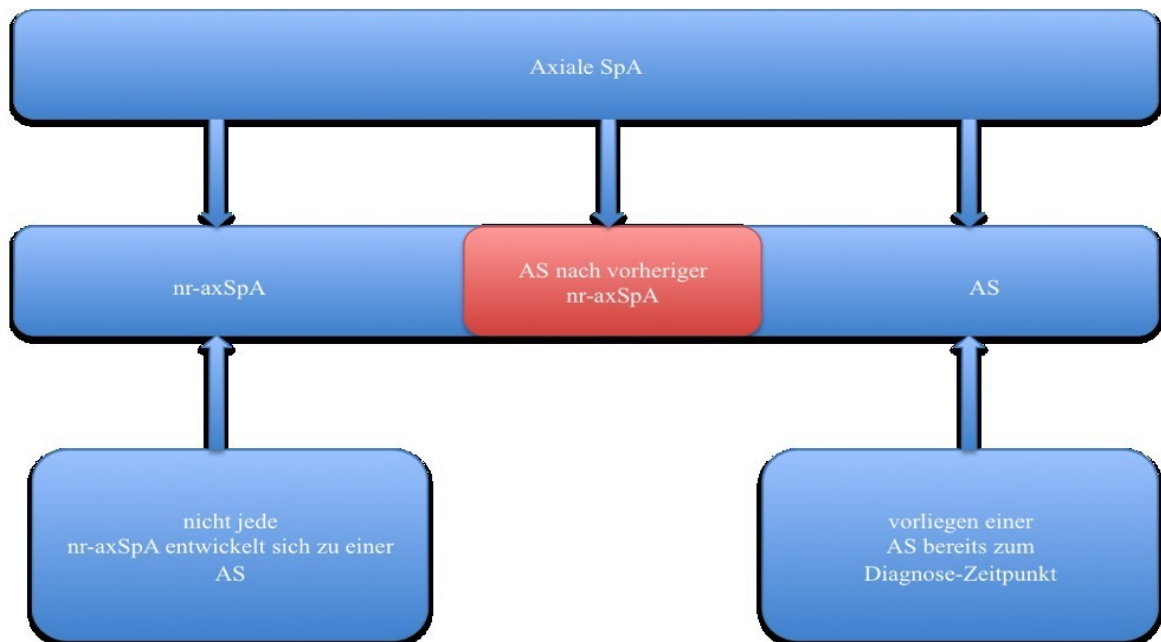


Abb.1⁴

Vorwiegend periphere SpA

- Reaktive Spondyloarthritis (ReSpA)
- Psoriasisarthritis (PsA)
- Spondyloarthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (SpACED)
- Undifferenzierte Spondyloarthritis (uSpA)

1.1.2 Axiale Spondyloarthritis (axSpA)

Die axiale Spondyloarthritis stellt eine besondere Differentialdiagnose des chronischen Rückenschmerzes dar und bildet eine durch typische klinische Symptomatik sowie genetische Prädisposition gekennzeichnete Form von entzündlichen rheumatischen Erkrankungen.⁵ Charakteristisch sind der schleichende Beginn eines über mehr als 3 Monate

⁴ Abbildung 1: Ebner W, Stieger J, Hermann J, Herold M, Redlich K, Schirmer M, Striberski D. Leitfaden axiale Spondyloarthritis (aSpA). 2. Auflage. S.1

⁵ Braun J, Bollow M, Remlinger G et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. Arthritis Rheum 1998; 41:58-67

andauernden Rückenschmerzes, morgendliche oder in der zweiten Nachthälfte, zum Erwachen führende Schmerzspitzen sowie eine 30 Minuten oder länger dauernde Morgensteifigkeit der Wirbelsäule.⁶ Radiologisch kann eine nicht-röntgenologische axSpA, ohne radiologisch nachvollziehbare Knochen- respektive Gelenksveränderungen von einer röntgenologischen, ankylosierenden, axSpA unterschieden werden.⁷ Das geforderte röntgenologische Kriterium für die Diagnose einer röntgenologischen axSpA ist eine definitive aktive Sakroiliitis mindestens Grad II bilateral oder Grad III unilateral. Da PatientInnen, die keine röntgenologische Sakroiliitis aufweisen, sich aber mit Symptomen des entzündlichen Rückenschmerzes wie Schmerzen und Steifigkeit der Wirbelsäule präsentieren können, erfasst werden müssen, kommen den drei bisher erstellten Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes wesentliche Bedeutung zu.⁸

Epidemiologisch tritt eine axSpA mit einer Prävalenz von 1-2% der chronischen Rückenschmerzpatienten in Mitteleuropa auf.⁹ Bemerkenswert ist die 90%ige Assoziation der röntgenologischen axSpA mit dem HLA-B27 Antigen, was die Rolle des HLA-B27 Antigens in der Diagnostik der axSpA unterstreicht.¹⁰ Unabhängig von der radiologischen Manifestation tritt die axSpA vornehmlich im 3. und 4. Lebensjahrzehnt und nur selten um das 50. Lebensjahr auf, wobei der Grad der Funktionseinschränkung mit der Erkrankungsdauer korreliert. Für die Diagnose einer axSpA sind daher eine differenzierte Schmerzanamnese, die Bestimmung des HLA-B27 Antigens, der Einsatz von Diagnosekriterien und der Nachweis radiologischer Manifestationen, allen voran der Sakroiliitis, entscheidend.¹¹

⁶ 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;68:784-788.doi:10.1136/ard.2008.101501

⁷ Rudwaleit M. Frühdiagnose und Verlaufsprädiktoren der ankylosierenden Spondylitis und Spondyloarthritis. *Wien Med Wochenschr*(2008) 158/7-8: 186-190; DOI 10.1007/s10354-008-0519-x

⁸ Sieper J et al. New criteria of inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assesment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum* 2009 Dis 68:784-788

⁹ Braun J, Bollow M, Remlinger G et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41:58-67

¹⁰ Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-43

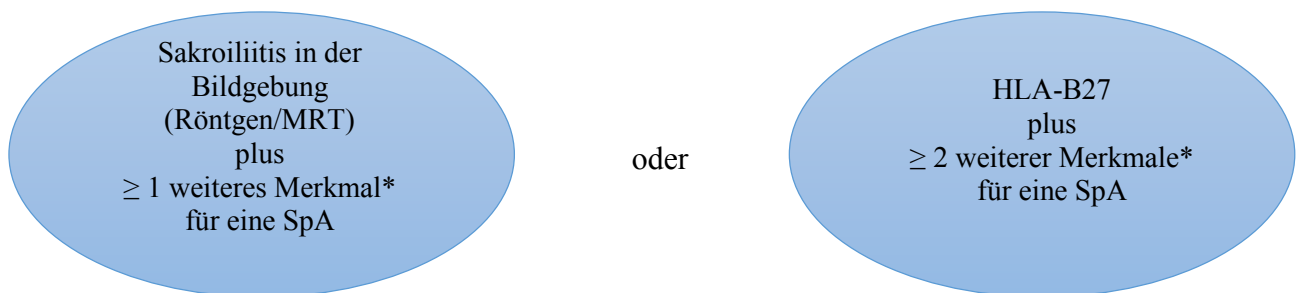
¹¹ Akgul O, Ozgocem S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop* 2011; 2(12): 107-115 ISSN 2218-5836 (online)

1.1.2.1 Klassifikationskriterien für die axiale Spondyloarthritis

ASAS (Assesment of SpondyloArthritis International Society)

Für die ASAS Kriterien gilt folgendes:

Für PatientInnen mit chronischem Rückenschmerz (> 3 Monate) und einem Syptombeginn vor dem 45. Lebensjahr



*weitere Merkmale einer SpA

Entzündlicher Rückenschmerz

Arthritis

Enthesitis

Uveitis

Dactylitis

Psoriasis

Morbus Crohn/Colitis ulcerosa

Gutes Ansprechen auf NSAR

Positive Anamnese für SpA

HLA-B27-Positivität

Erhöhtes CRP (Abb.1)¹²

2009 wurden die ASAS (Assessment in Spondyloarthritis International Society Classification) für die Klassifikation einer axSpA entwickelt, welche PatientInnen die keine

¹² Ebner W, Stieger J, Hermann J, Herold M, Redlich K, Schirmer M, Striberski D. Leitfaden axiale Spondyloarthritis (aSpA). 2. Auflage. S.6

radiologischen Veränderungen aufwiesen, einschloss.¹³ Die ASAS Klassifikationskriterien sind für PatientInnen mit axSpA die einen entzündlichen Rückenschmerz des Achsenskeletts aufweisen und die modifizierten New York Kriterien für eine AS nicht erfüllen, ebenso geeignet wie für PatientInnen die die New York Kriterien erfüllen. Diese erstgenannte Gruppe von PatientInnen wird unter dem Begriff der nicht-radiologisch nachweisbaren axSpA zusammengefasst und kann über das Vorliegen klinischer Symptome einer axSpA entweder mit zusätzlich bestehenden, im MRT sichtbaren Veränderungen oder positivem HLA-B27 Befund identifiziert werden.¹⁴

Die 1990 eingeführten Amor Kriterien für eine Spondyloarthritis summieren sich auf insgesamt 12 Punkte. Die Kriterien einer Spondyloarthritis sind ab einem Summscore von 6 Punkten erfüllt, die Kriterien für eine wahrscheinliche Spondyloarthritis bei 5 Punkten. Zusätzlich werden ein bestehendes HLA-B27 Merkmal und eine positive Familienanamnese erfasst sowie ein positives Ansprechen auf eine NSAR-Therapie.¹⁵

Die Kriterien der European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) für eine SpA enthalten zwei Hauptkriterien und sieben Nebenkriterien.¹⁶ Damit die Kriterien erfüllt sind, müssen mindestens ein Hauptkriterium und ein Nebenkriterium erfüllt sein. Die ESSG Kriterien erlauben die Zuordnung zu einer Spondyloarthritis auch bei noch fehlenden radiologischen Zeichen einer Sakroiliitis und sind deshalb den ASAS-Klassifikationskriterien für eine axSpA ähnlich.¹⁷

¹³ Akgul O, Ozgocem S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop* 2011; 2(12): 107-115 ISSN 2218-5836 (online)

¹⁴ Deohar A, et al. The Concept of Axial Spondyloarthritis. Joint Statement of the Spondyloarthritis Research and Treatment Network and the Assessment of SpondyloArthritis international Society in Response to the US Food and Drug Administration's Comments and Concerns. *Arthritis&Rheumatology*. Vol.66, No.10 October, pp 2649-2656. DOI 10.1002/art.38776

¹⁵ Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990. 57:85-89

¹⁶ Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfield B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Oliveri I, Pasero G, et al. 1991. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum*. 34:1218-1227

¹⁷ Rudwaleit M, Sieper J. Klassifikation und Diagnose der frühen Spondylitis ankylosans: Eine Herausforderung. *Morbis Bechterew Journal* 2006; 106:5-8

1.1.2.2 Ankylosierende Spondylitis (AS)-Morbus Bechterew

Die ankylosierende Spondylitis ist eine Sonderform der axSpA, dessen Charakteristikum neben dem entzündlichen Rückenschmerz der Nachweis von im Röntgen sichtbaren Knochenveränderungen am Achsenskelett ist.¹⁸ Im deutschsprachigen Raum wird die AS auch als Morbus Bechterew bezeichnet.¹⁹ Die AS gilt als eine wichtige Differentialdiagnose bei PatientInnen mit einem chronischen Rückenschmerz.²⁰ Die AS läuft in mehreren Stadien ab, wobei zu erwähnen ist, dass sich im Frühstadium ein entzündliches destruktives Granulationsgewebe in den Sakroiliakalgelenken, in den Intervertebralgelenken und an den Kanten der Grund- und Deckplatten der Wirbelkörper zeigt.²¹

Nach unterschiedlichem Verlauf präsentiert sich die AS in weiterer Folge bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit einer für dieses Krankheitsbild charakteristischen knöchernen Ankylose der Wirbelsäule (Bambusstab) mit verstärkter Kyphose der BWS.²²

Ein wichtiger genetischer Faktor bei der Entstehung der AS ist das MHC-Klasse-I-Antigen HLA-B27, das bei ca. 90% der PatientInnen positiv ist.²³

Männer sind 2,5-fach häufiger von dieser Krankheit betroffen als Frauen.²⁴ Erkrankungsbeginn ist in der Regel im 3. oder 4. Lebensjahrzehnt.²⁵ Bis zu 40% der PatientInnen erleiden schwere funktionelle Beeinträchtigungen. Männer sind überwiegend schwerer betroffen als Frauen und das Ausmaß der Funktionsstörung steht in direktem Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer.²⁶ Als ungünstig für die Prognose einer AS sind

¹⁸ Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379-90

¹⁹ Rudwaleit M. Frühdiagnose und Verlaufsprädiktoren der ankylosierenden Spondylitis und Spondyloarthritis. *Wien Med Wochenschr*(2008) 158/7-8: 186-190; DOI 10.1007/s10354-008-0519-x

²⁰ Rudwaleit M. Frühdiagnose und Verlaufsprädiktoren der ankylosierenden Spondylitis und Spondyloarthritis. *Wien Med Wochenschr*(2008) 158/7-8: 186-190; DOI 10.1007/s10354-008-0519-x

²¹ Böcker W, Denk H, Heitz Ph. Pathologie. Elsevier GmbH 2004. München. S1065

²² Böcker W, Denk H, Heitz Ph. Pathologie. Elsevier GmbH 2004. München. S1065

²³ Zochling J, Smith E U.R. Seronegative spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 24 (2010) 747-756

²⁴ Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. Frühe Spondyloarthritis. Diagnostische Vorgehen und Screening. *Zrheumatol* 2012.71:19-26:DOI 10.1007/s00393-011-0892-5. Springer Verlag 2011

²⁵ Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. Frühe Spondyloarthritis. Diagnostische Vorgehen und Screening. *Zrheumatol* 2012.71:19-26:DOI 10.1007/s00393-011-0892-5. Springer Verlag 2011

²⁶ Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. Frühe Spondyloarthritis. Diagnostische Vorgehen und Screening. *Zrheumatol* 2012.71:19-26:DOI 10.1007/s00393-011-0892-5. Springer Verlag 2011

extraspinale Manifestationen und im Röntgenbild bereits vorhandene Syndesmophyten an der Wirbelsäule zu nennen.²⁷

Bei einem internationalen Symposium das 1961 in Rom stattfand, wurden die sogenannten Rom Kriterien für eine AS eingeführt.²⁸

Ursprünglich dienten diese Klassifikationskriterien dazu eine AS von der rheumatoiden Arthritis und von tiefsitzenden Kreuzschmerzen anderer Ursachen zu unterscheiden, das Problem der rechtzeitigen Diagnosestellung einer AS wurde damit jedoch nicht gelöst.²⁹

1984 wurden die Kriterien für die Diagnose einer AS publiziert, die sogenannten modifizierten New York Kriterien, welche besagen, dass der entzündliche Rückenschmerz in Assoziation mit einer AS als schwacher Rückenschmerz mit Steifigkeit für 3 Monate und Besserung auf Bewegung definiert wird.³⁰ Weiters beschreiben die New York Kriterien klinisch eine Bewegungseinschränkung der Lendenwirbelsäule sagittal und frontal und eine alters- und geschlechteradaptierte Einschränkung der Atembreite ($\leq 2,5$ cm) in der Höhe des 4. Intercostalraumes.³¹ Neben den klinischen Hinweisen auf eine AS gibt es auch ein radiologisches Kriterium für die AS, welches besagt, dass im Falle einer AS eine bilaterale Sakroiliitis mindestens Grad 2 oder eine unilaterale Sakroiliitis Grad 3 oder 4 vorliegen muss.³²

Von einer gesicherten Diagnose einer AS spricht man wenn das radiologische Kriterium und mindestens ein klinisches Kriterium erfüllt sind.³³ Eine wahrscheinliche Diagnose bedeutet,

²⁷ Rudwaleit M. Frühdiagnose und Verlaufsprädiktoren der ankylosierenden Spondylitis und Spondyloarthritis. Wien Med Wochenschr(2008) 158/7-8: 186-190; DOI 10.1007/s10354-008-0519-x

²⁸ Rudwaleit M, Sieper J. Klassifikation und Diagnose der frühen Spondylitis ankylosans: Eine Herausforderung. Morbus Bechterew Journal 2006; 106:5-8

²⁹ Rudwaleit M, Sieper J. Klassifikation und Diagnose der frühen Spondylitis ankylosans: Eine Herausforderung. Morbus Bechterew Journal 2006; 106:5-8

³⁰ Rudaweilt M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory Back Pain in Ankylosing Spondylitis. A Reassessment of the Clinical History für Application as Classification and Diagnostic Criteria. Arthritis & Rheumatism. Vol.54, No.2, February 2006, pp 569-578.DOI 10.1002/art.21619.American College of Rheumatology

³¹ Rudwaleit M. Frühdiagnose und Verlaufsprädiktoren der ankylosierenden Spondylitis und Spondyloarthritis. Wien Med Wochenschr(2008) 158/7-8: 186-190; DOI 10.1007/s10354-008-0519-x

³² Rudwaleit M. Frühdiagnose und Verlaufsprädiktoren der ankylosierenden Spondylitis und Spondyloarthritis. Wien Med Wochenschr(2008) 158/7-8: 186-190; DOI 10.1007/s10354-008-0519-x

³³Rudwaleit M, Sieper J. Klassifikation und Diagnose der frühen Spondylitis ankylosans: Eine Herausforderung. Morbus Bechterew Journal 2006; 106:5-8

dass 3 klinische Kriterien erfüllt sind bzw. wenn nur das radiologische Kriterium erfüllt ist und kein klinisches Kriterium.³⁴

1.1.3 Periphere Spondyloarthritiden

Spondyloarthritiden können sich nicht nur axial, sondern vorwiegend auch an den Extremitäten manifestieren. Um die Patientinnen und Patienten mit vorwiegend an den Extremitäten auftretenden Symptomen zuzuordnen, wurden auch Klassifikationskriterien für die sogenannte periphere Spondyloarthritis entwickelt. Bei PatientInnen mit einer peripheren Spondyloarthritis findet man im unterschiedlichen Ausmaß periphere Arthritiden, typischerweise asymmetrisch an Gelenken der unteren Extremitäten, eine Daktylitis, eine Enthesitis und eine anteriore Uveitis.³⁵ Ausgehend von der Entwicklung der ASAS-Kriterien zur Erfassung der axSpA wurden von derselben Expertengruppe Kriterien zur Klassifikation peripherer Manifestationen der Spondyloarthritis entwickelt.³⁶

1.1.4 Der entzündliche Rückenschmerz

Der entzündliche Rückenschmerz ist das klinische Leitsymptom bei Patientinnen und Patienten mit axSpA und als solcher relevant für Klassifikation und Diagnose.³⁷ Zu beachten ist, dass der entzündliche Rückenschmerz bei etwa 20-25% der Patientinnen und Patienten mit nicht-entzündlichen (mechanisch, degenerativ) Ursachen des chronischen Rückenschmerzes auftritt und nicht alle Patientinnen und Patienten mit axSpA typisch entzündliche Rückenschmerzen aufweisen.³⁸ Der sogenannte entzündliche Rückenschmerz ist dadurch charakterisiert, dass er tief sitzend ist („low back pain“), vor allem in der Nacht

³⁴ Rudwaleit M. Frühdiagnose und Verlaufsprädiktoren der ankylosierenden Spondylitis und Spondyloarthritis. Wien Med Wochenschr(2008) 158/7-8: 186-190; DOI 10.1007/s10354-008-0519-x

³⁵ Akgul O, Ozgocem S. Classification criteria for spondyloarthropathies. World J Orthop 2011; 2(12): 107-115 ISSN 2218-5836 (online)

³⁶ Akgul O, Ozgocem S. Classification criteria for spondyloarthropathies. World J Orthop 2011; 2(12): 107-115 ISSN 2218-5836 (online)

³⁷ 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;68:784-788.doi:10.1136/ard.2008.101501

³⁸ Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. Frühe Spondyloarthritiden. Diagnostische Vorgehen und Screening. Zrheumatol 2012.71:19-26:DOI 10.1007/s00393-011-0892-5. Springer Verlag 2011

auftritt und weiters von einer typischen Morgensteifigkeit begleitet ist, die sich tagsüber durch Bewegung bessert.³⁹

Um den entzündlichen Rückenschmerz, ausgelöst durch Entzündung der Sacroiliacalgelenke respektive der unteren Wirbelsäule, von anderen Ursachen zu unterscheiden, wurden Kriterien zur Erfassung des entzündlichen Rückenschmerzes erstellt.⁴⁰

1.1.4.1 Klassifikationskriterien des entzündlichen Rückenschmerzes nach Calin, Berlin und nach der ASAS

Im Allgemeinen tragen Klassifikationen dazu bei, Krankheitsbilder bei PatientInnen besser zu kategorisieren. Sie können auch von Vorteil sein, wenn es um die Stellung einer Diagnose geht, weil Symptome und Zeichen einer Erkrankung, die in Klassifikationskriterien enthalten sind, oft auch wegweisend für die Diagnose sind.

Klassifikationskriterien sollten eine hohe Spezifität haben, um falsch positive PatientInnen herauszufiltern. Dieser Umstand kann jedoch eine niedrige Sensitivität nach sich ziehen.⁴¹

In dieser Diplomarbeit wird die Bedeutung der ASAS-, Calin- und Berlinkriterien des entzündlichen Rückenschmerzes im Bezug auf die Detektion einer axSpA untersucht.

Diese 3 Kriterien sollen im folgenden Abschnitt kurz erklärt werden.

Calin-Kriterien

Laut den Calin Kriterien spricht man von einem entzündlichen Rückenschmerz, wenn sie einen unklaren Beginn aufweisen, das PatientInnenkollektiv jünger als 40 Jahre ist und die

³⁹ URL: <http://www.springermedizin.at/artikel/6901-seronegative-spondylarthropathien>

⁴⁰ 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;68:784-788.doi:10.1136/ard.2008.101501

⁴¹ Akgul O, Ozgocem S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop* 2011; 2(12): 107-115 ISSN 2218-5836 (online)

Beschwerden länger als 3 Monate andauern.⁴² Weiters ist laut Calin der entzündliche Rückenschmerz bei AS mit einer Morgensteifigkeit und Besserung auf Bewegung assoziiert.⁴³

Berlin-Kriterien

Unter den Berlin-Kriterien ist zu verstehen, dass PatientInnen mit einer SpA einen chronischen Rückenschmerz, der länger als 3 Monate dauert, angeben und dieser vor dem 45. Lebensjahr beginnt.⁴⁴ Zudem führt der entzündliche Rückenschmerz zum nächtlichen Erwachen, bessert sich bei Bewegung, geht mit einer Morgensteifigkeit von mehr als 30 Minuten einher und präsentiert sich manchmal als alternierender Gesäßschmerz.

ASAS-Kriterien

Die ASAS-Kriterien für den chronisch entzündlichen Rückenschmerz umfassen ein Auftreten der Beschwerden vor dem 40. Lebensjahr, einen schleichenden Beginn, keine Besserung in Ruhe sondern bei Bewegung sowie nächtliche Schmerzen mit einer Besserung beim Aufstehen.

Nach den ASAS-Kriterien spricht ein entzündlicher Rückenschmerz bei zusätzlichem Vorliegen einer radiologisch nachweisbaren Sakroiliitis oder eines weiteren typischen SpA Symptoms respektive eines positiven HLA-B27 Befundes für eine axSpA/AS.⁴⁵

⁴² Calin A, Porta J, Fries F.J, Schurman D.J. Clinical History as a Screening Test for Ankylosing Spondylitis. JAMA 1977-Vol 237, No. 24

⁴³ Calin A, Porta J, Fries F.J, Schurman D.J. Clinical History as a Screening Test for Ankylosing Spondylitis. JAMA 1977-Vol 237, No. 24

⁴⁴ Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, Spiller I, Song I., Rudaweilt M, Sieper J. The frequency of non – radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. Ann Rheum Dis 2012;71:1998-2001. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201945

⁴⁵ 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;68:784-788. doi:10.1136/ard.2008.101501

In der folgenden Tabelle sind Calin-, Berlin- und ASAS-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes vergleichend angeführt.

Calin	Berlin	ASAS
Alter <40 Jahre	Morgensteifigkeit > 30min	Schleichender Beginn
Schmerzdauer > 3 Monate	Besserung auf Bewegung aber nicht in Ruhe	Nachtschmerz (Besserung beim Aufstehen)
Schleichender Beginn	Nächtliches Erwachen (vor allem 2. Nachthälfte)	Alter <40 Jahre
Morgensteifigkeit	Alternierender Gesäßschmerz	Besserung auf Bewegung
Besserung bei Bewegung		Keine Besserung in Ruhe
4 der 5 Kriterien müssen erfüllt sein	Die Sensivität beträgt 70%, die Spezifität 81% wenn 2 von 4 Kriterien erfüllt sind	Die Sensivität beträgt 77%, die Spezifität 91,7 wenn 4 der 5 Kriterien erfüllt sind

Tab. 1⁴⁶

1.1.4.2 Wertigkeit der 3 Kriterien

Voraussetzung für einen entzündlichen Rückenschmerz ist ein chronischer Rückenschmerz. Dieser ist durch seine Lokalisation (Th1 bis zur Gesäßfalte) und durch seine Dauer von mindestens 3 Monaten definiert.⁴⁷

Bereits 1977 wurden von Calin et al. Kriterien zur Erfassung des entzündlichen Rückenschmerzes definiert. Sind 4 der 5 Kriterien vorhanden, kann von einem entzündlichen Rückenschmerz gesprochen werden.⁴⁸ Liegt ein entzündlicher Rückenschmerz vor, kann mit

⁴⁶ Akgul O, Ozgocem S. Classification criteria for spondyloarthropathies. World J Orthop 2011; 2(12): 107-115 ISSN 2218-5836 (online)

⁴⁷ 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;68:784-788. doi:10.1136/ard.2008.101501

⁴⁸ Calin A, Porta J, Fries JF, Schurmann DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA 1977;237:2613-4

den Calin Kriterien mit einer Sensitivität von 76% und einer Spezifität von 95% eine axSpA gefunden werden.⁴⁹

Rudwaleit et al. etablierten 2006 die Berlin Kriterien zur Diagnose des entzündlichen Rückenschmerzes. Sind zwei der vier Kriterien erfüllt, liegt ein Rückenschmerz entzündlicher Genese vor und mit einer Sensitivität von 70% und einer Spezifität von 81% kann eine axSpA gefunden werden.⁵⁰

Von der Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) wurden 2009 die ASAS-Kriterien für den entzündlichen Rückenschmerz vorgestellt.⁵¹ Bei Vorliegen von 4 der 5 Kriterien liegt ein entzündlicher Rückenschmerz vor.⁵²

1.1.5 Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratio und p-Wert

*Sensitivität*⁵³

Die Sensitivität wird als Anteil der richtig erkannten Kranken bezeichnet. Ein diagnostisches Verfahren mit hoher Sensivität erkennt viele Erkrankte.

Sensitivität = Anzahl der erkannten Erkrankten / Anzahl der Erkrankten

⁴⁹ Calin A, Porta J, Fries JF, Schurmann DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA 1977;237:2613-4

⁵⁰ Rudwaleit M, Sieper J. Diagnostik und Therapie der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew). Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: 1882-1886. ISSN 0012-0472. DOI: 10.1055/s-2005-871913

⁵¹ 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;68:777-783

⁵² Braun J, Inman R. Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:1264-1268. doi: 10.1136/ard.20110.130559

⁵³ Gaus W, Muche R. Medizinische Statistik. Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe. Schattauer Verlag. Ulm 2013. ISBN 3794529316. S.138

Spezifität⁵⁴

Die Spezifität wird als der Anteil der richtig erkannten Gesunden, wobei Gesund bedeutet, dass der Untersuchte oder die Untersuchte die zu diagnostizierende Krankheit nicht hat, bezeichnet. Ein diagnostisches Verfahren mit hoher Spezifität spricht nur auf die eine zu diagnostizierende Krankheit an, nicht aber auf andere Krankheiten.

Spezifität = Anzahl der erkannten Gesunden / Anzahl der Gesunden

Erklärung der beiden Begriffe mit Hilfe der 4-Feldertafel⁵⁵:

	pathologisch = positiv	unauffällig = negativ	Summe
Hat die Krankheit	a	b	a + b
Hat andere Krankheiten oder gesund	c	d	c + d
Summe	a + c	b + d	n = a + b + c + d

a = Anzahl der Kranken mit pathologischem Befund

b = Anzahl der Kranken mit fälschlich unauffälligem Befund

c = Anzahl der Gesunden mit fälschlich pathologischem Befund

d = Anzahl der Gesunden mit unauffälligem Befund

Sensitivität = $a/a+b$

Spezifität = $d/c+d$

Klassifikationskriterien sollten nicht zu viele falsch positive Resultate enthalten und eine hohe Spezifität aufweisen.⁵⁶ Wegen der umgekehrten Relation bedeutet dies allerdings eine niedrige Sensitivität.⁵⁷ In klinischen Studien erlauben Klassifikationskriterien den Vergleich

⁵⁴ Gaus W, Muche R. Medizinische Statistik. Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe. Schattauer Verlag. Ulm 2013. ISBN 3794529316. S.138

⁵⁵ Gaus W, Muche R. Medizinische Statistik. Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe. Schattauer Verlag. Ulm 2013. ISBN 3794529316. S.138

⁵⁶ Akgul O, Ozgocem S. Classification criteria for spondyloarthropathies. World J Orthop 2011; 2(12): 107-115 ISSN 2218-5836 (online)

⁵⁷ Akgul O, Ozgocem S. Classification criteria for spondyloarthropathies. World J Orthop 2011; 2(12): 107-115 ISSN 2218-5836 (online)

homogener Patientengruppen.⁵⁸ Andererseits sollten Diagnosekriterien eine hohe Sensitivität besitzen, um möglichst viele PatientInnen mit Diagnose erfassen zu können.⁵⁹ Sie enthalten daher auch falsch positive Ergebnisse und weisen eine niedrige Spezifität auf.⁶⁰

*Likelihood Ratio*⁶¹

Die Likelihood Ratio wird als Maß für den diagnostischen Wert eines Parameters berechnet. Im Wert werden Sensitivität und Spezifität eines Parameters kombiniert.

Positive Likelihood Ratio (LR+) = Sensitivität/1-Spezifität

Negative Likelihood Ratio (LR-) = 1-Sensitivität/Spezifität

Je höher der Wert LR+, desto höher die Diagnosewahrscheinlichkeit, falls der Parameter positiv bzw. erfüllt ist.

Je niedriger der Wert der LR-, desto niedriger die Diagnosewahrscheinlichkeit, falls der Parameter negativ ist.

*p- Wert*⁶²

Der p-Wert ist ein Maß für die statistische Plausibilität eines Unterschieds zur Nullhypothese. Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein ermittelter Wert signifikant ist und nicht auf einem Irrtum beruht oder einem Zufallsbefund entspricht.

Die statistische Signifikanz gibt aber keinen Hinweis auf die klinische Relevanz des gefundenen Testergebnisses respektive dessen Ursachen oder Konsequenzen.

In der Diplomarbeit ist der p-Wert ein Maß für die Evidenz gegen die Nullhypothese, die besagt, dass die getesteten Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes bei PatientInnen

⁵⁸ Akgul O, Ozgocem S. Classification criteria for spondyloarthropathies. World J Orthop 2011; 2(12): 107-115 ISSN 2218-5836 (online)

⁵⁹ Akgul O, Ozgocem S. Classification criteria for spondyloarthropathies. World J Orthop 2011; 2(12): 107-115 ISSN 2218-5836 (online)

⁶⁰ Akgul O, Ozgocem S. Classification criteria for spondyloarthropathies. World J Orthop 2011; 2(12): 107-115 ISSN 2218-5836 (online)

⁶¹ Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. Frühe Spondyloarthritis. Diagnostische Vorgehen und Screening. Z Rheumatol 2012; 71:19-26:DOI 10.1007/s00393-011-0892-5. Springer Verlag 2011

⁶² Jean-Baptist du Prel et al. Konfidenzintervalle oder p-Wert? Dtsch Arztebl 2009; 106(19):335-9. doi: 10.3238/arztebl.2009.0335

mit axSpA/AS und PatientInnen mit chronischem Rückenschmerz aber ohne vorliegender axSpA/AS gleich häufig vorhanden sind.

Ist der p-Wert $< 0,05$ ist das vorliegenden Testergebnis statistisch signifikant.

1.1.6 Nicht entzündliche Wirbelsäulenerkrankungen/Differentialdiagnosen

Bis zu zwei Drittel der Bevölkerung leiden im Laufe ihres Lebens an Rückenschmerzen, wobei die axiale SpA nur eine seltene Ursache für Rückenschmerzen darstellt.⁶³ In dieser Situation gilt es diese nicht-entzündlichen Wirbelsäulenerkrankungen von entzündlichen Wirbelsäulenerkrankungen abzugrenzen. Nur bei etwa 5% der PatientInnen mit chronischen Rückenschmerzen liegt ein entzündlich bedingter Rückenschmerz vor.⁶⁴ Eine Unterscheidung der nicht-entzündlichen von den entzündlichen Wirbelsäulen-erkrankungen ist notwendig, da die Prognose und die Therapiepläne dieser Krankheitsentitäten sehr unterschiedlich sind.

Ein Rückenschmerz ist in 70% der Fälle kein spezifischer (z.B. entzündlicher) Rückenschmerz sondern ein unspezifischer Rückenschmerz, der beispielsweise aufgrund einer Überbelastung oder einer Verletzung auftreten oder auch durch mechanische Veränderungen wie degenerative Wirbelsäulenveränderungen verursacht sein kann.⁶⁵

⁶³ Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. Frühe Spondyloarthritiden. Diagnostische Vorgehen und Screening. *Zrheumatol* 2012;71:19-26:DOI 10.1007/s00393-011-0892-5. Springer Verlag 2011

⁶⁴ Weismann MH et al. The Prevalence of inflammatory Back Pain: Population-Based Estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2010. *Annals of rheumatic diseases* 2013;72(3):369-373. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201403

⁶⁵ Mok C.C, Tam L.S, Leung M.H, Ying K.L, To C.H, Lee K.L, Ho L.Y, Yip M.L, Tsui H.S, Chan T.H, Lee K.W, Li E.K.M. Referral strategy for early recognition of axial spondyloarthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2013; 16: 500-508

Nicht entzündliche Wirbelsäulenerkrankungen die einen chronischen Rückenschmerz auslösen können, sind beispielsweise folgende:

- Diskusprolaps
- Spinalkanalstenosen
- Spondylolisthesis
- Osteoporose

1.2 Das Krankheitsbild der Spondyloarthritiden

1.2.1 Epidemiologie

Spondyloarthropathien stellen mit einer Prävalenz von bis zu 1,9% eine der häufigsten rheumatischen Erkrankungen in der mitteleuropäischen Bevölkerung dar, die Prävalenz der AS beträgt ungefähr 0,9% der Bevölkerung.⁶⁶

Es ist hier festzuhalten, dass der wichtigste Subtyp der Spondyloarthritiden die ankylosierende Spondylitis (AS) ist, die als Spätstadium der axialen SpA betrachtet werden kann. Das häufigste klinische Symptom der axialen SpA ist der entzündliche Rückenschmerz.⁶⁷

Die AS ist eine Erkrankung die hauptsächlich das jüngere Bevölkerungskollektiv im Mittel um das 26. Lebensjahr betrifft, wobei Männer 2,5-fach häufiger betroffen sind als Frauen.⁶⁸ Die ersten Symptome treten zu 80% meist vor dem 30. Lebensjahr auf.⁶⁹

Außerdem besteht ein enger Zusammenhang der AS mit dem MHC Klasse I Antigen HLA B27, welches die höchste Prävalenz in den nördlichen Ländern aufweist. Als Population mit der höchsten Prävalenz für HLA-B27 werden die Eskimos und die Haida Indianer

⁶⁶ Braun J. et al. Prevalence of Spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis&Rheumatism* Vol.41, No. 1. January 1998, pp 58-67. American college of Rheumatology

⁶⁷ Braun J, Sieper J. Spondyloarthritiden. *Z Rheumatol* 2010; 69:425-434

⁶⁸ Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379-90

⁶⁹ Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379-90

angeführt.⁷⁰ Bei Eskimos und Haida-Indianern beträgt die HLA-B27 Prävalenz bis zu 50%, was einer hohen Prävalenz der AS von bis zu 6% entspricht.⁷¹

Aus den Daten, die vorwiegend aus Europa stammen, geht hervor, dass die Prävalenz der AS zwischen 0,1% und 1,4% beträgt, wobei hier die Prävalenz für die ankylosierende Spondylitis in Mitteleuropa 0,3-0,5% angegeben wird.⁷²

Unter den Spondyloarthritis wird die Arthritis in Kombination mit der Hauterkrankung Psoriasis als Psoriasisarthritis (PsA) bezeichnet.

In einer retrospektiven Analyse wurde die Inzidenz der PsA definiert nach den CASPAR Kriterien mit 7,2/100000 Personen, höher bei Männern als bei Frauen (9,1/5,4) angegeben.⁷³

Die PsA ist bei Patienten und Patientinnen mit axialen Symptomen einer Sakroiliitis oder Spondylitis ebenfalls in 60-70% mit einem positiven HLA-B27 Befund assoziiert.⁷⁴

Die PsA ist eine entzündlich rheumatische Erkrankung bei der Symptome einer SpA auftreten, der Rheumafaktor negativ ist und in der Eigen- oder Familienanamnese eine Psoriasis erhoben werden kann.⁷⁵ In 20-30% dieser Erkrankung zeigt sich eine Gelenkbeteiligung, wobei zu erwähnen ist, dass beide Geschlechter gleich häufig hiervon betroffen sind.⁷⁶ Es gibt bei der PsA momentan 5 klinische Muster die sich zu diesem Krankheitsbild zusammenfügen:

- Befall der distalen Interphalangealgelenke (DIP)
- Oligoartikuläre Muster (weniger als 5 Gelenke, meist asymmetrisch)
- Polykuläres Muster (mehr als 5 Gelenke, meist asymmetrisch)
- Arthritis mutilans (mit schweren Destruktionen)
- Spondyloarthritis mit Befall des Sakroiliakalgelenkes und der Apophysengelenke der Wirbelsäule⁷⁷

⁷⁰ Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet 2007; 369: 1379-90

⁷¹ Khan MA. HLA-B27 and its subtypes in world populations. Curr Opin Rheumatol 1995; 7:263-269

⁷² Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet 2007; 369: 1379-90

⁷³ Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. Journal of Rheumatology 2009;36(2):361-7

⁷⁴ Zochling J, Smith E U.R. Seronegative spondyloarthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 24 (2010) 747-756

⁷⁵ Sterry W, Burgdorf W, Paus R. Checkliste Dermatologie. Stuttgart 2010. S285

⁷⁶ Sterry W, Burgdorf W, Paus R. Checkliste Dermatologie. Stuttgart 2010. S285

⁷⁷ Sterry W, Burgdorf W, Paus R. Checkliste Dermatologie. Stuttgart 2010. S285f

Bei der PsA gibt es auch diagnostische Kriterien, die sogenannten CASPAR-Kriterien (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), die zur Diagnose hilfreich sind.⁷⁸ Diese Klassifikation wird im Zusammenhang mit der Erkrankung wie folgt definiert „entzündliche muskuloskelettale Erkrankung (Gelenke, Wirbelsäule oder Sehnenansätze [Enthesen]) zusammen mit 3 oder mehr der folgenden Kriterien“:

- Psoriasis der Haut
- Nagelpsoriasis
- Negativer Rheumafaktor
- Daktylitis
- Radiologischer Nachweis von juxta-artikulärem Knochenabbau⁷⁹

Bei dieser Erkrankung hat die radiologische Diagnostik einen hohen Stellenwert. Ebenso sollten laborchemisch ein Rheumafaktor und Antikörper gegen citrullinierte Peptide fehlen.⁸⁰

Eine entzündliche Gelenkerkrankung die einer extraartikulären bakteriellen Infektion folgt wird als reaktive Spondyloarthritis (ReSpA) bezeichnet, die durch die Nachweisbarkeit eines bakteriellen Agens im Gelenk bei fehlender Kultivierbarkeit aus dem synovialen Kompartiment oder durch einen vorangegangenen intestinalen oder urogenitalen bakteriellen Infekt charakterisiert ist.⁸¹

Die Prävalenz bei Chlamydien-assoziiierter ReSpA liegt bei 4/100000 im Jahr, die der durch Enterobakterien assoziierten Neuerkrankungen liegt bei 5/100000 Personen im Jahr.⁸²

Von der in 30-80% HLA-B27 assoziierten ReSpA kann eine nicht-HLA-B27 assoziierte Form unterschieden werden, die nicht Bestandteil des Spondyloarthritis-Konzeptes ist und z.B. nach einer intestinalen Clostridieninfektion beobachtet werden kann.⁸³

⁷⁸ Sterry W, Burgdorf W, Paus R. Checkliste Dermatologie. Stuttgart 2010. S287

⁷⁹ Sterry W, Burgdorf W, Paus R. Checkliste Dermatologie. Stuttgart 2010. S287

⁸⁰ Sterry W, Burgdorf W, Paus R. Checkliste Dermatologie. Stuttgart 2010. S287

⁸¹ Rihl M, Kuipers J.G. Reaktive Arthritis. Von der Pathogenese zu neuen Therapiekonzepten.Z Rheumatol 2010.69:864-870 DOI 10.1007/s00393-010-0676-3. Springer Verlag 2010

⁸² Rihl M, Kuipers J.G. Reaktive Arthritis. Von der Pathogenese zu neuen Therapiekonzepten.Z Rheumatol 2010.69:864-870 DOI 10.1007/s00393-010-0676-3. Springer Verlag 2010

⁸³ Rihl M, Kuipers J.G. Reaktive Arthritis. Von der Pathogenese zu neuen Therapiekonzepten.Z Rheumatol 2010.69:864-870 DOI 10.1007/s00393-010-0676-3. Springer Verlag 2010

Die enteropathische Spondyloarthritis stellt mit einer Prävalenz von 0,02-0,08% die seltenste Form der SpA dar.⁸⁴ Unter den Patientinnen und Patienten mit chronischen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa haben zumindest 10-15% klinische Zeichen einer SpA.⁸⁵

1.2.2 Symptome der SpA

Die AS beginnt in der überwiegenden Anzahl der Fälle mit Symptomen des entzündlichen Kreuzschmerzes und selten auch mit dem typischen alternierendem Gesäßschmerz.⁸⁶ Der Schmerz führt zum nächtlichem Erwachen und bei Befall der Sakroiliakalgelenke zur Ausstrahlung der Schmerzen, dorsal entlang der Oberschenkel bis in den Kniekehlenbereich.⁸⁷

Alternativ kann die AS auch am thorakolumbalen Übergang, den Gelenken der unteren Extremitäten oder auch an Sehnenansätzen beginnen. Die Schmerzen sind von Bewegungseinschränkung und Steifigkeit begleitet und schreiten nach cranial fort. In 80% der Patienten ist ein sich entwickelnder Brustschmerz auf einen Befall der Costovertebralgelenke und in 60% der Costotransversalgelenke mit Einschränkung der Atemmechanik zurück zu führen.⁸⁸

Mit Fortschreiten des Entzündungsprozesses kommt es zu einer knöchernen Ankylosierung der Iliosacralgelenke und der Wirbelsäule.

Im Folgenden sind die Symptome und Erscheinungsformen der Spondyloarthritiden systematisch und inhaltlich dargestellt.

⁸⁴ Hermann J, Graninger W. Spondyloarthropathien. Wien Klein Wochenschr 2006; 118(9-10 Suppl): 41-55

⁸⁵ Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2006;20(3):451-71

⁸⁶ Hermann J, Graninger W. Spondyloarthropathien. Wien Klein Wochenschr 2006; 118(9-10 Suppl): 41-55

⁸⁷ Hermann J, Graninger W. Spondyloarthropathien. Wien Klein Wochenschr 2006; 118(9-10 Suppl): 41-55

⁸⁸ Hermann J, Graninger W. Spondyloarthropathien. Wien Klein Wochenschr 2006; 118(9-10 Suppl): 41-55

Symptome und Zeichen der SpA:

- Entzündlicher Rückenschmerz
- Arthritis
- Enthesitis (Ferse)
- Anteriore Uveitis
- Daktylitis
- Psoriasis
- Spondyloarthritis bei CED
- Gutes Ansprechen auf NSAR
- Familiengeschichte für SpA
- HLA – B27 positiv
- Erhöhtes CRP ⁸⁹

Zum besseren Verständnis sind in der nachfolgenden Tabelle 2 muskuloskelettale und extraskelettale Manifestation nach den begleitenden Krankheitsbildern aufgegliedert.

Muskuloskelettale Manifestation	Extraskelettale Manifestation
Axiale Spondyloarthritis <ul style="list-style-type: none">• Sacroiliitis• Spondylitis ankylosans	Uveitis Psoriasis vulgaris
Periphere Arthritis <ul style="list-style-type: none">• Reaktive Arthritis	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
Enthesitis	
Daktylitis	

Tab. 2

⁸⁹ Braun J, Sieper J. Spondyloarthritis. Z Rheumatol 2010; 69:425-434

Entzündlicher Rückenschmerz

Der entzündliche Rückenschmerz ist das Hauptsymptom der axialen axSpA. Dieses Symptom ist relevant für die Diagnosestellung und Klassifizierung einer axSpA.⁹⁰ Die erste genaue Beschreibung des entzündlichen Rückenschmerzes erfolgte von Hart und seinen Kollegen im Jahr 1949.⁹¹ Der entzündliche Rückenschmerz wurde damals so definiert, dass der Schmerz in einen oder beiden Gesäßhälften lokalisiert war, sowie auch in der mittleren lumbalen Region und mit einer Steifigkeit vergesellschaftet war.⁹²

Im Jahr 1977 wurden die ersten Kriterien für den entzündlichen Rückenschmerz die sogenannten Calin-Kriterien in der Literatur erwähnt. Im Jahr 2006 wurden die Berlin-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes publiziert und seit 2009 sind die ASAS-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes insbesondere in klinischen Studien in Gebrauch.

Enthesitis (Ferse)

Als Enthesitis wird die Entzündung an der Ansatzstelle von Sehnen, Bändern und Gelenkscapseln in den Knochen bezeichnet.⁹³

Ödeme, Verdickungen intratendinöse fokale Veränderungen mit hypo-oder hyperechogenen Zonen, periostale – knöcherne Ausziehungen (Enthesophyten) oder Defekte (Erosionen), Kalzifikationen sowie begleitenden Bursitiden weisen im Ultraschall auf eine Enthesitis hin.⁹⁴

⁹⁰ Sieper J, Van der Heijde D, 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;68:784-788.doi:10.1136/ard.2008.101501

⁹¹ Rudaweilt M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory Back Pain in Ankylosing Spondylitis. A Reassessment of the Clinical History für Application as Classification and Diagnostic Criteria. *Arthritis & Rheumatism*. Vol.54, No.2, February 2006, pp 569-578.DOI 10.1002/art.21619.American College of Rheumatology

⁹² Rudaweilt M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory Back Pain in Ankylosing Spondylitis. A Reassessment of the Clinical History für Application as Classification and Diagnostic Criteria. *Arthritis & Rheumatism*. Vol.54, No.2, February 2006, pp 569-578.DOI 10.1002/art.21619.American College of Rheumatology

⁹³ Tamborrini G, Backhaus M, Schmidt W, Ziswiler H.R. *Ultraschall und Arthritis*. Z Rheumatol 2010.69:889-902. DOI 10.1007/s00393-010-0730-1. Springer Verlag 2010

⁹⁴ Tamborrini G, Backhaus M, Schmidt W, Ziswiler H.R. *Ultraschall und Arthritis*. Z Rheumatol 2010.69:889-902. DOI 10.1007/s00393-010-0730-1. Springer Verlag 2010

Anteriore Uveitis

Die anteriore Uveitis wird von der „International Uveitis Study Group“ als Erkrankung beschrieben, die vorwiegend das anteriore Segment des Auges betrifft.⁹⁵ Das akute Stadium kann bis zu 6 Wochen dauern und ist durch eine Entzündung gekennzeichnet, die folgende Charakteristica aufweist – Conjunktivale Hyperämie, posteriore und periphere anteriore Synechien und Entzündungszellen in der vorderen Augenkammer.⁹⁶

Die anteriore Uveitis ist, als extra-articuläre Manifestation der axSpA, auch unabhängig vom Bestehen einer axSpA mit dem Antigen HLA-B27 assoziiert.⁹⁷ Weiters ist hier festzuhalten, dass die anteriore Uveitis mit den Spondyloarthritiden, inklusive der AS und der Arthritis in Assoziation mit entzündlichen Darmerkrankungen in Verbindung gebracht wird.⁹⁸

Daktylitis

Die Daktylitis wird als diffuse entzündliche Finger- oder Zehenschwellung beschrieben, welche häufig und spezifisch mit einer SpA assoziiert ist.⁹⁹

Psoriasis

Die Psoriasis ist eine chronische, schubweise verlaufende, immunmedierte papulosquamöse Dermatose die mit dem HLA-Cw6 Antigen assoziiert ist. Es werden eine frühe Form mit einem Erkrankungsbeginn zwischen dem 16. und 22. Lebensjahr und eine späte Form mit einem Erkrankungsbeginn zwischen dem 57. und 60. Lebensjahr unterschieden, wobei der Erkrankungsbeginn bei Frauen zumeist früher ist als bei Männern. HLA-B27 positive Psoriasis PatientInnen weisen eine erhöhte Disposition für SpA auf. Die Psoriasis manifestiert sich in verschiedenen klinischen Formen und befällt die Haut besonders am Capillitium und an den Streckseiten der Extremitäten.¹⁰⁰

⁹⁵ Monnet D, Moachon L, Dougados M, Brézin A.P, Serve uveitis in an HLA – B27 – positive patient with ankylosing spondylitis. www.nature.com/clinicalpractice. Doi:10.1038/ncprheum0225.2006

⁹⁶ Benitez-del-Castillo J.M, Garcia-Sanz J, Iradier T, Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. Instituto Investigaciones Oftalmologicas Ramon Castroviejo. 1999

⁹⁷ Monnet D, Moachon L, Dougados M, Brézin A.P, Serve uveitis in an HLA – B27 – positive patient with ankylosing spondylitis. www.nature.com/clinicalpractice. Doi:10.1038/ncprheum0225.2006

⁹⁸ Monnet D, Moachon L, Dougados M, Brézin A.P, Serve uveitis in an HLA – B27 – positive patient with ankylosing spondylitis. www.nature.com/clinicalpractice. Doi:10.1038/ncprheum0225.2006

⁹⁹ Tamborrini G, Backhaus M, Schmidt W, Ziswiler H.R. Ultraschall und Arthritis. *Z Rheumatol* 2010;69:889-902. DOI 10.1007/s00393-010-0730-1. Springer Verlag 2010

¹⁰⁰ Griffiths C E M, Barker J N W N. Pathogenesis and clinical features of Psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-71

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Unter dem Begriff der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind einerseits der Morbus Crohn und andererseits die Colitis Ulcerosa zu verstehen.

Hier wird angenommen, dass ein anhaltender Antigenstimulus im Darmlumen, einerseits über infektiöse Mechanismen oder durch diätetische Agentien bzw. Umweltfaktoren bedingt, diese auslöst.¹⁰¹

Familiengeschichte für SpA

SpA-Patientinnen und Patienten haben in bis zu 30 Prozent Verwandte, die ebenfalls erkrankt sind. Bei positiver Familienanamnese zeigen sich erste Symptome im Durchschnitt 2 Jahre früher als bei Patientinnen und Patienten in negativer Familienanamnese. HLA-B27 positive erstgradige Verwandte von axSpA-PatientInnen erkranken 10 Mal häufiger an einer axSpA als HLA-B27 positive ohne Familienvorgeschichte.¹⁰²

HLA-B27

Das HLA-B27 Gen spielt als Zeichen einer axSpA/AS eine zentrale Rolle, denn 90% der PatientInnen haben einen positiven Wert.¹⁰³ HLA-B27 hat die höchste Sensitivität und Spezifität zur Detektion einer axialen SpA bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen.¹⁰⁴

Erhöhtes CRP und BSG

Zur Abklärung einer SpA ist es sinnvoll eine Bestimmung der Laborparameter CRP und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) zu machen, wobei jedoch zu beachten ist, dass nur die

¹⁰¹ Thumb N, Bröll H, Czurda R, Siegmeth W, Smolen J. Praktische Rheumatologie. Springer Verlag 2001. S 187

¹⁰² Braun J. et al. Spondyloarthritiden. Internist 2011;52:657.667

¹⁰³ Mok C.C, Tam L.S, Leung M.H, Ying K.L, To C.H, Lee K.L, Ho L.Y, Yip M.L, Tsui H.S, Chan T.H, Lee K.W, Li E.K.M. Referral strategy for early recognition of axial spondyloarthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. International Journal of Rheumatic Diseases 2013; 16: 500-508

¹⁰⁴ Mok C.C, Tam L.S, Leung M.H, Ying K.L, To C.H, Lee K.L, Ho L.Y, Yip M.L, Tsui H.S, Chan T.H, Lee K.W, Li E.K.M. Referral strategy for early recognition of axial spondyloarthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. International Journal of Rheumatic Diseases 2013; 16: 500-508

Hälfte aller axSpA PatientInnen einen erhöhten Entzündungswert aufweisen.¹⁰⁵ Laut der Deutschen Leitlinien für Rheumatologie weisen 40-60% der PatientInnen mit axialer SpA im Verlauf ihrer Erkrankung erhöhte CRP-Werte auf und weiters ist hinzuzufügen, dass PatientInnen mit einer AS tendenziell höhere CRP- und BSG-Werte haben als PatientInnen mit einer nr-axSpA.¹⁰⁶

1.2.3 Diagnostik

Bildgebende Verfahren sind in der Diagnostik der Spondyloarthritiden nicht mehr wegzudenken. Aufgrund der immer besser werdenden Bildgebung ist es möglich die Diagnose einer axSpA bzw. AS frühzeitig zu sichern. Als wichtigstes bildgebendes Verfahren gelten zur Diagnosestellung das MRT und das Röntgen. Die MRT Diagnostik gestattet die Erfassung der entzündlichen Frühform der axSpA an den SIGs, das Nativröntgen dient zur Darstellung der Folgeschäden am Bewegungsapparat. Doch nicht nur die Bildgebung ist in der Diagnostik ein wichtiger Faktor, sondern ebenso das Antigen HLA-B27, das im Falle von Spondyloarthritiden in unterschiedlicher Häufigkeit nachweisbar ist. Die Diagnostik der axSpA erfolgt anhand der klinischen Symptomatik, den typischen MR-tomographischen Veränderungen, gegebenenfalls bereits radiologisch erfassbarer Zeichen sowie dem Nachweis des HLA-B27.

1.2.3.1 Röntgen

Das konventionelle Röntgen hat in der Diagnose der axSpA einen sehr großen Stellenwert. Das konventionelle Röntgen ist vorteilhaft, weil es einfach durchführbar ist, sich die Kosten in Grenzen halten und es gut verfügbar ist. Der Nachteil ist die Strahlenexposition, gerade

¹⁰⁵ Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.41

¹⁰⁶ Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.63

wenn Aufnahmen öfter gemacht werden müssen oder es sich um schwangere Frauen handelt. Ein weiterer Nachteil ist auch, dass nur die Folgen, nicht aber die Zeichen der akuten Entzündung sichtbar gemacht werden können.

Als Standarddiagnostik gilt hier die Aufnahme des Beckens mit den SIGs und der Wirbelsäule, wobei typische strukturelle Veränderungen an den SIGs für die Diagnose einer AS vorhanden sein müssen. In New York wurden hierzu die früheren Rom Kriterien überarbeitet und modifiziert und diese werden bis heute zur Diagnosestellung herangezogen.¹⁰⁷

Radiologische Einteilung der Graduierung von Veränderungen im Sakroiliakgelenk bei Spondylitis ankylosans anhand der modifizierten New York – Kriterien	
Grad	Beschreibung
0	Normal
1	Verdächtig
2	Sklerose, wenig Erosionen
3	Starke Sklerose, viele Erosionen, Erweiterung des Gelenkspalts, geringe Ankylose
4	Weitgehende Ankylose

Tab. 3¹⁰⁸

¹⁰⁷ Bollow M. Magnetresonanztomographie bei ankylosierender Spondylitis (Morbus Strümpell-Marie-Bechterew). Fortschr Röntgenstr 2002.174: 1489-1499

¹⁰⁸ Althoff C.E, Hermann K.G, Braun J, Sieper J. Ankylosierende Spondylitis. Z Rheumatol 2006.65:688-699

Kriterien der europäischen Spondylarthropathie – Studiengruppe
<ul style="list-style-type: none"> • asymmetrische Synovitis der unteren Extremität und/oder entzündlicher Rückenschmerz
<p>Plus eins der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • positive Familienanamnese (Verwandter 1. Oder 2. Grades mit ankylosierender Spondylitis) • Psoriasis, akute Uveitis, reaktive Arthritis oder entzündliche Darmerkrankung • Wechselnder Gesäßschmerz • Enthesiopathie • Vorausgehende Infektion im Urogenital- oder Enteraltrakt • Psoriasis • Chronisch entzündliche Darmerkrankung • Daktylitis • Anteriore Uveitis • HLA – B27

Tab. 4¹⁰⁹

Aktive Entzündungen der Sakroiliakalgelenke, eine aktive Sakroiliitis, treten im Verlauf der axialen SpA zuerst auf. Mit dieser Entzündung verbundene knöcherne Veränderungen, Erosionen und Knochenneubildung sind erst spät im Verlauf der Erkrankung im konventionellen Röntgenbild erkennbar, aus diesem Grund ist dieses bildgebende Verfahren nicht für die Frühdiagnostik der axSpA geeignet.¹¹⁰

Nativ-radiologische Veränderungen spiegeln immer nur die Folgen eines chronischen entzündlichen Verlaufs wieder, wie auf den Abbildungen der HWS und LWS erkennbar ist.

¹⁰⁹ Dougados M, von der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-1227

¹¹⁰ Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. Frühe Spondyloarthritiden. Diagnostische Vorgehen und Screening. *Zrheumatol* 2012.71:19-26:DOI 10.1007/s00393-011-0892-5. Springer Verlag 2011



Kurzbeschreibung:

Dies ist ein Röntgenbild einer LWS mit osteochondrotischen Veränderungen mit teils durchgehenden Anbauten im Bereich L3-S1, sowie Intervertebralarthrosen am Lumbosakralenübergang (L4, L5, S1).

Das Röntgenbild enthält neben den osteochondrotischen Veränderungen Syndesmophyten von L2-L5 mit partieller Ankylose bei L3/L4.



Kurzbeschreibung:

Die Halswirbelsäule zeigt eine ausgeprägte Streckhaltung und stellt eine sogenannte „Bambuswirbelsäule“ dar.

Das vordere und das hintere Längsband weisen Verkalkungen auf, besonders gut ist diese Sklerosierung am vorderen Längsband zu erkennen.

An den Wirbelkörpern zeigen sich ausgeprägte Erosionen der Endplatten.

Ebenso zeigt sich eine Verschmälerung der Zwischenplatten mit beginnenden Fusionierungen.

Weiters sind Intervertebralarthrosen gut zu erkennen, vor allem in der unteren Wirbelsäule.

1.2.3.2 Computertomographie (CT)

Ein weiteres bildgebendes Verfahren das die Diagnosefindung erleichtern kann ist die CT. Die CT ist besonders dafür geeignet chronisch entzündliche Veränderungen in der Wirbelsäule und in den Sakroiliakgelenken zu diagnostizieren.¹¹¹

Eine aktive entzündliche Veränderung ist jedoch mit einer CT nicht darstellbar.¹¹²

In weiterer Folge ist zu erwähnen, dass die CT als sensitiv in der Detektion von Erosionen, Ankylose und Fusion einzustufen ist.¹¹³

¹¹¹ Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. Frühe Spondyloarthritis. Diagnostische Vorgehen und Screening. Zrheumatol 2012;71:19-26:DOI 10.1007/s00393-011-0892-5. Springer Verlag 2011

¹¹² Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. Frühe Spondyloarthritis. Diagnostische Vorgehen und Screening. Zrheumatol 2012;71:19-26:DOI 10.1007/s00393-011-0892-5. Springer Verlag 2011

¹¹³ Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.62

Ein Nachteil der CT ist in jedem Fall die höhere Strahlenbelastung. Dieses sollte gerade bei jungen Erwachsenen oder Schwangeren nur bei strenger Indikationsstellung bzw. nicht durchgeführt werden. Eine CT ist auch mit höheren Kosten verbunden, was in weiterer Folge ebenso ein Nachteil für diese Untersuchungstechnik zur Diagnosefindung darstellt.

1.2.3.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Dem MRT wird in der Sicherung der Frühdiagnose der axSpA eine besondere Bedeutung zugewiesen. Es geht besonders um die Sicherung einer aktiven Sakroiliitis wenn beispielsweise unauffällige konventionelle Röntgenaufnahmen vorliegen.¹¹⁴

Die MRT ist besonders zur Diagnostik aktiver Entzündungsstadien geeignet, wobei festzuhalten ist, dass Entzündungen in der Wirbelsäule, den SI-Gelenken, den peripheren Gelenken oder extra-artikulären Strukturen dargestellt und nachgewiesen werden können.¹¹⁵

Eine Sakroiliitis kann am Besten mit der Magnetresonanz visualisiert werden, weit bevor Veränderungen im Nativröntgen erkennbar sind.¹¹⁶

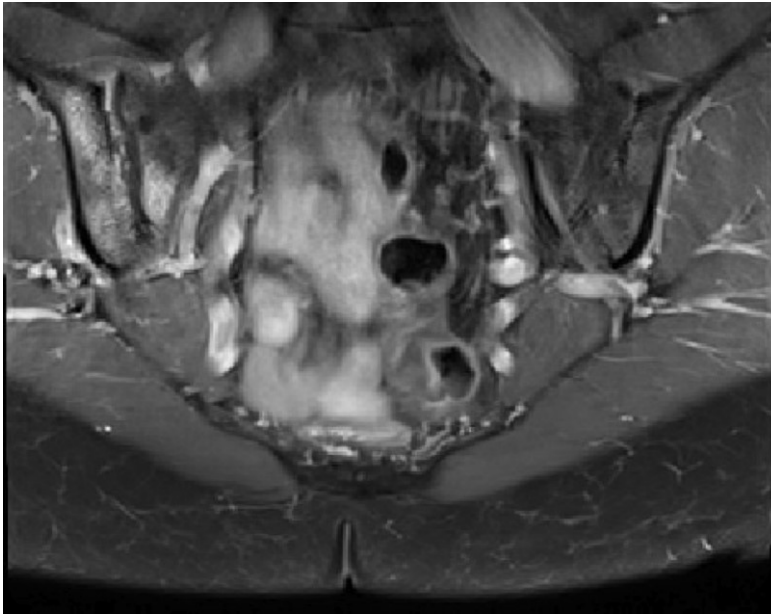
Eine aktive Sakroiliitis ist nach den ASAS-Kriterien für aktive entzündliche Veränderungen der Sakroiliakalgelenke durch Knochenmarködem, Ostitis, Synovitis, Enthesitis und Kapsulitis im MRT definiert. Die Diagnose einer Ostitis ist für die Diagnose einer aktiven Sakroiliitis unbedingt erforderlich.¹¹⁷

¹¹⁴ Braun J, Sieper J. Spondyloarthritis. Z Rheumatol 2010; 69:425-434

¹¹⁵ Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.50

¹¹⁶ Akgul O, Ozgocem S. Classification criteria for spondyloarthropathies. World J Orthop 2011; 2(12): 107-115 ISSN 2218-5836 (online)

¹¹⁷ Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG 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; 68:1520-1527



Kurzbeschreibung:

Es handelt sich um ein T1 gewichtetes MRT Bild mit Fettunterdrückung und Kontrastmittel im Bereich der SIG.

Auffällig ist ein vermehrtes Enhancement (Ödembildung) rechts im SIG. Auf der rechten iliacalen Seite ist die Berandung unscharf, was auf einen erosiven Prozess schließen lässt.

1.2.3.4 Sonographie

Bei der axSpA wird die Sonographie vorwiegend zur Beurteilung einer peripheren Gelenkbeteiligung und Enthesitis eingesetzt.¹¹⁸

Der Stellenwert der Sonographie bei einer axSpA bzw. AS ist betreffend der Diagnosesicherung als gering einzuschätzen.

1.2.3.5 Szintigraphie

Ebenso wie bei der Sonographie ist der diagnostische Nutzen der Szintigraphie bei PatientInnen mit axSpA als gering einzuschätzen und wird deshalb auch nicht, laut Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, zur Diagnoseabklärung einer axSpA empfohlen.¹¹⁹

¹¹⁸ Althoff C.E, Hermann K.G, Braun J, Sieper J. Ankylosierende Spondylitis. Z Rheumatol 2006.65:688-996

¹¹⁹ Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.61f.

1.2.3.6 Das Antigen HLA-B27

Das HLA-B27 Antigen ist ein Gen aus der Gruppe der Klasse der MHC I Antigene welches mit der axSpA bzw. AS unmittelbar assoziiert ist und somit auch einen wichtigen Faktor für die Diagnosesicherung darstellt.¹²⁰ Bis zu 90% der PatientInnen mit AS und über 70% der PatientInnen mit nichtröntgenologisch nachgewiesener axialer SpA sind HLA-B27 positiv.¹²¹ Ungeachtet der axSpA HLA-B27 Assoziation entwickeln lediglich 5% der HLA-B27 positiven Menschen in der Gesamtbevölkerung im Laufe des Lebens eine Form der SpA.¹²² Aufgrund der hohen Sensivität von bis zu 90% des HLA-B27 Antigens bei Vorliegen einer AS stellt die Bestimmung des HLA-B27 Antigens einen wertvollen Diagnoseparameter dar, jedoch ist zu beachten, dass ein fehlender Nachweis von HLA-B27 eine AS keinesfalls ausschließt.¹²³

Laut der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie ist eine Verlaufskontrolle des HLA-B27 nicht sinnvoll, da die kommerziellen Testverfahren nur wenig falsch negative Befunde produzieren (2-3%).¹²⁴

Weiters ist zu erwähnen, dass in einer Kohortenstudie herausgefunden wurde, dass PatientInnen mit einem positiven HLA-B27 Befund deutlich früher und schwerer erkranken und ebenso eine höhere Krankheitsaktivität aufweisen als PatientInnen die HLA-B27 negativ sind.¹²⁵

¹²⁰ Wu Z, Lin Z, Wei Q, Gu J. Clinical features of ankylosing spondylitis may correlate with HLA-B27 polymorphism. *Rheumatol Int* (2009) 29:389-392. DOI 10.1007/s00296-008-0743-0. Springer Verlag 2008

¹²¹ Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:717-727

¹²² Linden SM van der, Valkenburg HA, Jongh BM de, Cats A. 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; 27:241-249

¹²³ Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.40

¹²⁴ Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.40

¹²⁵ Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.40

1.2.3.7 Der Weg zur Diagnose

Der Weg zur gesicherten Diagnose einer axSpA besteht aus vielen einzelnen Komponenten. Die Diagnose kann niemals nur durch einen Parameter oder ein Symptom alleine gesichert werden.

Wesentliche Charakteristika des entzündlichen Rückenschmerzes werden bereits in der Anamnese abgeklärt. Ausgehend von Klinik, Ausprägung und Lokalisation der Schmerzen werden Alter und Geschlecht miterfasst und geben bereits Hinweise auf das Vorliegen einer axSpA. An dieser Stelle ist der Einsatz der in dieser Arbeit evaluierten Kriterien zur Erfassung des entzündlichen Rückenschmerzes von Bedeutung und stellt ein wichtiges Instrument zur Erfassung einer axSpA dar. Wirbelsäulenbeweglichkeit, Haltungsveränderungen sowie die Beteiligung peripherer Strukturen respektive extraskeletale Manifestationen an Augen, Haut, Darm bilden den Inhalt der körperlichen Untersuchung. Die Krankheitsaktivität wird im Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI) und die körperliche Funktionsfähigkeit im Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) angegeben.¹²⁶

Ein weiterer zentraler Parameter ist die Schmerzerfassung die sowohl nach der Intensität als auch nach dem Auftreten beurteilt wird. Die Ausprägung des Schmerzes wird entweder nach einer visuellen Analogskala (VAS 0-10) oder einer numerischen Ratingskala (NRS 0-10) erfasst wobei zwischen allgemeinem Wirbelsäulenschmerz und nächtlichem Wirbelsäulenschmerz unterschieden wird.¹²⁷

Unter den zur Diagnose beitragenden Laborparametern sind im geringen Ausmaß die Entzündungsparameter wie das C-reaktive Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und besonders das HLA-B27 Antigen zu nennen.¹²⁸

¹²⁶ Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.20

¹²⁷ Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.21

¹²⁸ Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Listing J 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;69:1338-1341

Das CRP und die BSG sind in ihrer Aussagekraft wenig spezifisch, da sie nur in etwa 50% der AS respektive axSpA-PatientInnen von der Norm abweichen. Wesentlich sind sie allerdings für die Einschätzung der Krankheitsaktivität, da sie mit der Stärke der axialen Symptome korrelieren und eine Aussage über die Progression der strukturellen Schäden an der Wirbelsäule und den Sakroilialgelenken zulassen.¹²⁹

Das HLA-B27 Antigen erlaubt aufgrund seiner engen Korrelation von bis zu 90% mit AS und mehr als 70% bei nichtröntgenologischer axSpA und seiner hohen Sensivität eine hohe Aussagekraft hinsichtlich des Vorliegens eines chronisch entzündlichen Rückenschmerzes.¹³⁰

Von zentraler Bedeutung in der Diagnosestellung der AS respektive axSpA stehen radiologische Verfahren allen voran die MRT. In der Frühdiagnose sind Veränderungen lediglich in MRT Untersuchungen röntgenologisch nachweisbar, erst im Verlauf des entzündlichen Rückenschmerzes kommen der CT und der konventionellen Röntgenuntersuchung auf Grund der entstehenden Knochenveränderungen eine Bedeutung zu.¹³¹

1.2.3.7.1 Diagnose der axSpA

Die frühe Diagnosestellung bei PatientInnen mit axSpA spielt eine wichtige Rolle. Einerseits geht es darum, dass die PatientInnen schnellstmöglich die richtige Therapie bei gesicherter Diagnose bekommen, andererseits darum, dass unnötige weitere Diagnostik nicht durchgeführt werden muss.¹³²

Das wichtigste Frühsymptom einer axSpA ist definitiv der entzündliche Rückenschmerz.

¹²⁹ Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1369-1374

¹³⁰ Rudwaleit M, Heijde D van der, Khan MA et al. How diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-543

¹³¹ Rudwaleit M, Sieper J. Diagnostik und Therapie der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew). *Dtsch Med Wochenschr* 2005;1882-1886. Doi:10.1055/s-2005-871913

¹³² Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S34

Doch nicht nur der entzündliche Rückenschmerz ist primär ausschlaggebend für die Diagnose einer axSpA ebenso können extraartikuläre oder extraskelettale Begleiterkrankungen, wie eine Uveitis, eine Enthesitie, eine Psoriasis oder ein/eine Morbus Crohn/Colitis ulcerosa ein Hinweis auf eine axSpA sein.¹³³

Die Diagnose einer axSpA ergibt sich aus mehreren Komponenten, einerseits durch den Nachweis des entzündlichen Rückenschmerzes und der SpA typischen Symptomen an den Extremitäten, andererseits durch die Bildgebung wie dem MRT und aus verschiedenen Laborparametern wie dem HLA-B27 Antigen, dem CRP und der BSG.

1.2.4 Therapie

Die axSpA ist mit heutigen Mitteln nicht heilbar. Ob ein früher Therapiebeginn eine Progressionsverzögerung bewirken kann ist bisher unklar, daher kommt einer antiphlogistisch und analgetischen Therapie zur Schmerzlinderung und Verbesserung der Lebensqualität wesentliche Bedeutung zu.¹³⁴ Ein möglichst frühzeitiges therapeutisches Management besteht aus einer Kombination aus nicht-medikamentösen Maßnahmen, wie Physiotherapie und Gymnastik sowie medikamentöser Therapie. Ziel der physiotherapeutischen Maßnahmen ist der Erhalt der Beweglichkeit trotz fortschreitender Erkrankung mit Bewegungseinschränkung, die Erhaltung des aufrechten Ganges und der Erhalt der Thoraxexkursion.¹³⁵

¹³³ Ebner W, Stieger J, Hermann J, Herold M, Redlich K, Schirmer M, Striberski D. Leitfaden axiale Spondyloarthritis (aSpA). 2. Auflage. S.2

¹³⁴ Ebner W, Stieger J, Hermann J, Herold M, Redlich K, Schirmer M, Striberski D. Leitfaden axiale Spondyloarthritis (aSpA). 2. Auflage. S.7

¹³⁵ Russel P, Unsworth A, Haslock I. The effect of exercise on ankylosing spondylitis. A preliminary study. 1993. Br J Rheumatol.32:498-506

ASAS/EULAR Empfehlungen für die Behandlung der ankylosierenden Spondylitis

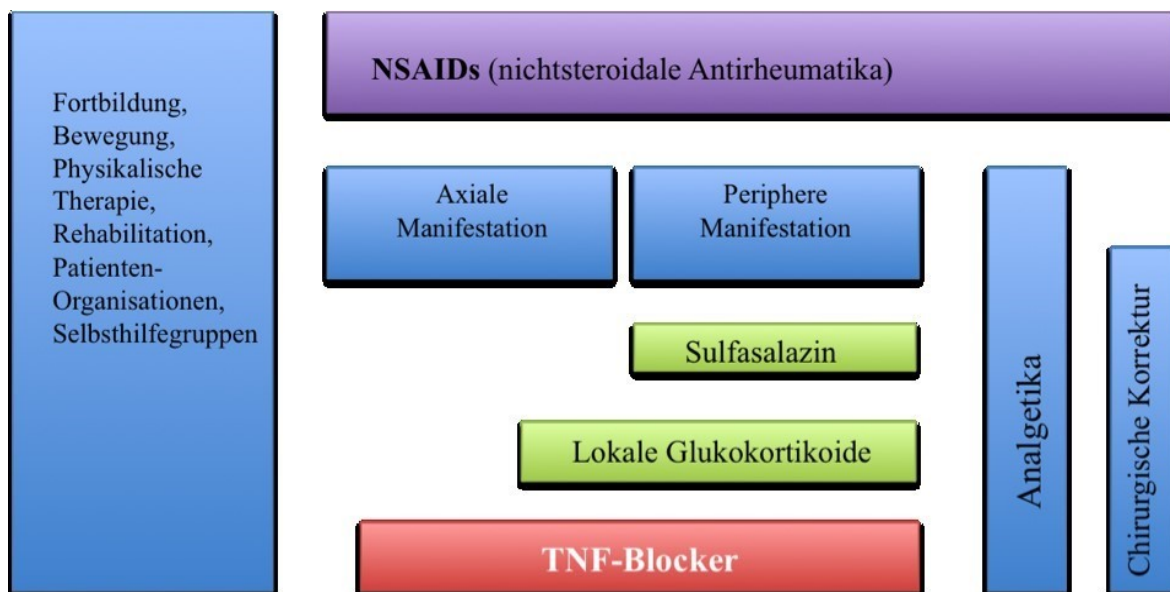


Abb. 2¹³⁶

Krankheitsaktivität und Schmerzintensität können bei der axSpA bereits bei Erkrankungsbeginn sehr stark sein, daher ist eine frühzeitige Therapieeinleitung entscheidend. Initial wird eine Therapie mit NSAR empfohlen, bei unzureichenden Ansprechen wird laut Empfehlungen der ASAS Experten eine TNF α -Blocker Therapie, besonders für PatientInnen mit raschen Fortschreiten der Erkrankung empfohlen.¹³⁷

Prognostisch ungünstige Faktoren stellen ein früher Befall der Hüftgelenke, schlechtes Ansprechen auf NSAR, radiologische Veränderungen bei Erstmanifestation, männliches Geschlecht und extraspinale Manifestationen dar.¹³⁸

NSAR sind die Basis der medikamentösen Therapie der axSpA. Bei 60% der PatientInnen zeigen sie eine gute Wirksamkeit auf Schmerzen am Stammskelett.¹³⁹

¹³⁶ Modifiziert übernommen aus: Zöchling J et al. Ann Rheum Dis 2006;65:442-52

¹³⁷ Rudwaleit M, Sieper J. Diagnostik und Therapie der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew). Dtsch Med Wochenschr 2005;1882-1886. Doi:10.1055/s-2005-871913

¹³⁸ Ebner W, Stieger J, Hermann J, Herold M, Redlich K, Schirmer M, Striberski D. Leitfaden axiale Spondyloarthritis (aSpA). 2. Auflage. S.7

¹³⁹ 3e (Evidence, Experts, Exchange) Initiative in Rheumatology 2006/2007: Multinationale Empfehlungen für die Therapie bei Ankylosierender Spondylitis

Die kontinuierliche Gabe ist häufig für den guten klinischen Erfolg erforderlich und kann zu einer Verzögerung der radiologisch nachweisbaren Progression beitragen.¹⁴⁰

Cyclooxygenase 2 Hemmer (Cox 2-Hemmer) sind bei besserer gastrointestinaler Verträglichkeit vergleichbar wirksam wie NSAR. Ebenso wie unspezifische COX-Hemmer haben sie negative Auswirkung auf die Nierenfunktion und das cardiovaskuläre System. Bei bereits vorliegenden CED sind sie vorteilhaft, da eine Verschlechterung der entzündlichen Veränderungen im Darm seltener beobachtet wird als unter unspezifischen COX-Hemmern. Kortikosteroide werden mit guter Wirksamkeit intraartikulär oder an Sehnenansatzstellen injiziert, ihr positiver Effekt bei systemischer Anwendung ist umstritten.¹⁴¹ Bei ungenügendem Ansprechen auf NSAR können TNF α -Blocker eingesetzt werden. Wesentlich ist festzuhalten, dass klinische Variablen bei der Indikationsstellung zur TNF α -Blocker Therapie eine höhere Wertigkeit als Laborbefunde oder eine radiologische Bildgebung haben. TNF α -Blocker unterdrücken die Entzündung am Wirbelkörper und im Bereich der SIG effektiv und sind antiphlogistisch und analgetisch gut wirksam. Sie reduzieren Steifigkeit und Müdigkeit und haben eine gute Wirkung gegen extraskeletale Manifestationen wie Uveitis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Psoriasis.¹⁴² TNF α -Blocker haben eine hohe Wirksamkeit sowohl in Früh- als auch in Spätstadien, sollen aber wegen der hohen Kosten nur nach Verifizierung der Erkrankung nach den ASAS-Kriterien durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Rheumatologie verschrieben werden.¹⁴³

Hervorzuheben ist, dass eine Therapie mit TNF α -Blockern auch bei axSpA PatientInnen die noch keine Veränderungen im konventionellen Röntgen zeigen wirksam ist.^{144,145,146}

¹⁴⁰ Wanders A. et al. Non steroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(no.6): 1756-1765

¹⁴¹ Ebner W, Stieger J, Hermann J, Herold M, Redlich K, Schirmer M, Striberski D. Leitfaden axiale Spondyloarthritis (aSpA). 2. Auflage. S.8

¹⁴² Ebner W, Stieger J, Hermann J, Herold M, Redlich K, Schirmer M, Striberski D. Leitfaden axiale Spondyloarthritis (aSpA). 2. Auflage. S.9

¹⁴³ Ebner W, Stieger J, Hermann J, Herold M, Redlich K, Schirmer M, Striberski D. Leitfaden axiale Spondyloarthritis (aSpA). 2. Auflage. S.9

¹⁴⁴ Barkham N et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging determined early sacroiliitis. *Arthritis Reum* 2009;60(4):946-54. Doi:10.1002/art.24408

¹⁴⁵ 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;590-596. Doi:10.1136/ard.2010.139667

¹⁴⁶ 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;1981-1991. doi: 10.1002/art.23606.

Unter TNF α -Blockern Therapie ist eine Remission bei kürzerer Erkrankungsdauer wahrscheinlicher, aufgrund der hohen Kosten ist eine Evaluation der Wirkung, insbesondere eine Verbesserung des BASDAI um 50%, nach 3 Monaten neben der Verschreibung durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Rheumatologie eine Voraussetzung für die Fortsetzung einer Therapie.^{147,148,149}

2 Fragestellung der Diplomarbeit

2.1 Hypothesen

Die Hypothesen die es in meiner Diplomarbeit zu belegen bzw. zu widerlegen galt, lauten folgendermaßen:

- 1.) *Die Calin-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes haben die höchste Sensitivität für das Vorliegen einer axialen SpA oder einer AS.*
- 2.) *Die Berlin-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes haben die höchste Spezifität für das Vorliegen einer axialen SpA oder AS.*
- 3.) *Die ASAS-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes haben die höchste Likelihood Ratio für das Vorliegen einer axialen SpA oder AS.*

2.2 Methodik

Es wurden Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenschmerz herangezogen, die in der Ambulanz der klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immuologie zur weiteren

¹⁴⁷ Rudwaleit M. et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. Ann Rheum Dis 2004;63:535-543. Doi: 10.1136/ard.2003.011247

¹⁴⁸ Revicki D. 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). The Journal of Rheum 2008; 35:7, 1346-1353

¹⁴⁹ Van der Heijde et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. Ann Rheum Dis 2008; 67:1218-1221.

Doi:10.1136/ard.2007.082529

Abklärung vorgestellt wurden und bei denen die Rückenschmerzen noch nicht einer Diagnose zugeführt worden waren.

Bei diesen PatientInnen wurden die Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes abgefragt und die StudienteilnehmerInnen wurden dabei gebeten, einen Fragenkatalog mit 14 Fragen zu beantworten. Einerseits erfolgte die Befragung durch den behandelten Arzt, andererseits wurden die PatientInnen gebeten einen Fragebogen, der die drei Kriterien beinhaltet, selbst auszufüllen.

Danach wurden die PatientInnen einer klinischen, radiologischen und laborchemischen Untersuchung unterzogen, um die Ursache des entzündlichen Rückenschmerzes herauszufinden.

Als bildgebende Verfahren wurden ein Röntgen der gesamten Wirbelsäule und der Sakroiliakalgelenke und eine Magnetresonanztomographie der Sakroiliakalgelenke sowie sonstiger klinisch auffälliger Regionen der Wirbelsäule durchgeführt.

Laborchemisch wurden die Parameter BSG, CRP, HLA-B27 und ein Routinelabor bestimmt.

Die PatientInnen wurden von der Ärztin oder dem Arzt zur klinischen Studie eingeladen und verpflichteten sich mit ihrer Unterschrift zur Teilnahme an der Studie.

2.2.1 Einschlusskriterien

Beim Patientinnenkollektiv handelte es sich um Personen die älter als 18 Jahre waren und der klinischen Abteilung für Rheumatologie zur diagnostischen Abklärung zugewiesen wurden. Weiters wurden nur PatientInnen in die Studie eingeschlossen die unter chronischen Rückenschmerzen litten. Definitionsgemäß musste der Rückenschmerz bereits länger als 3 Monate bestanden haben.

In weiterer Folge musste von den PatientInnen eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet werden, damit sie in die Studie aufgenommen werden konnten.

2.2.2 Ausschlusskriterien

PatientInnen die bereits eine gesicherte Diagnose des Rückenschmerzes aufwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ebenso ausgeschlossen wurden schwangere Frauen da bei ihnen keine radiologische Abklärung durchgeführt werden konnte.

Ein weiteres Ausschlusskriterium war das fehlende Einverständnis der PatientInnen sowie die fehlende Compliance der ProbandInnen.

3 Ergebnisse

3.1.1 PatientInnencharakteristika

PatientInnen

Die vorliegende Analyse umfasste 100 PatientInnen. Aufgrund von 2 fehlenden Untersuchungskriterien musste ein Patient exkludiert werden. Bei den verbleibenden 99 PatientInnen, 52 Männer, 47 Frauen mittleres Alter bei diagnostiziertem entzündlichem Rückenschmerz 38,5 (Standardabweichung $\pm 12,2$) Jahre, wurden alle 3 Untersuchungskriterien – ASAS-, Calin-, Berlin-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes getestet.

Tabelle 5: *Charakteristika des gesamten PatientInnenkollektivs*

Patienten	99
Alter (Durchschnitt)	38,5a SD $\pm 12,2$ a
Männer	52
Frauen	47
axSpA/AS	34
Non SpA/AS	65

ASAS-, Berlin-, Calin-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes

Bei 25 von 52 männlichen Probanden wurde die Diagnose axSpA/AS gestellt. Die Calin Kriterien wurden von 19, die Berlin von 17 und die ASAS Kriterien von 11 Patienten erfüllt. Alle 3 Kriterien wurden von 13 Männern erfüllt, davon bei 8 axSpA/AS-Patienten und 5 non-SpA-Patienten. Bei 14 Patienten war kein Kriterium für einen entzündlichen Rückenschmerz vorhanden.

Von den 47 Frauen erhielten 9 die Diagnose axSpA/AS. Die Calin Kriterien wurden von 6, die Berlin Kriterien von 4 und die ASAS Kriterien ebenso von 4 Patientinnen erfüllt. Alle 3 Kriterien wurden von 12 Frauen erfüllt, davon 3 SpA und 9 non-SpA Patientinnen. Von 11 Patientinnen wurde keines der 3 Kriterien erfüllt.

3.1.2 Sensitivität und Spezifität der Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes für eine axSpA

Die ASAS Kriterien waren bei 36 von 99 PatientInnen positiv und bei 63 von 99 PatientInnen negativ. Bei 15 von 36 Patienten wurde eine axSpA/AS diagnostiziert, in 21 von 36 lag eine non-SpA vor. Die Spezifität betrug 67%, die Sensitivität 44% und die positive Likelihood Ratio 1,3.

Der p-Wert für die Erfassung einer axSpA/AS mit den ASAS Kriterien betrug 0,18 und war damit statistisch nicht signifikant.

Die Berlin Kriterien waren bei 42 von 99 PatientInnen positiv und in 57 von 99 PatientInnen negativ. Bei 21 von 42 PatientInnen wurde eine axSpA/AS diagnostiziert, bei weiteren 21 von 42 PatientInnen lag eine non-SpA vor. Die Spezifität betrug 68%, die Sensitivität 63% und die positive Likelihood Ratio 2,0.

Der p-Wert für die Erfassung einer axSpA/AS mit den Berlin Kriterien war $< 0,01$ und damit statistisch signifikant.

Die Calin Kriterien waren bei 65 von 99 PatientInnen positiv und bei 34 von 99 PatientInnen negativ. Bei 25 von 65 PatientInnen wurde eine axSpA/AS diagnostiziert, bei 40 von 65 PatientInnen lag eine non-SpA vor. Die Spezifität betrug 39%, die Sensitivität 75% und die positive Likelihood Ratio 1,2.

Der p-Wert der Calin-Kriterien für die Unterscheidung einer axSpA/AS von PatientInnen mit chronischen Rückenschmerzen ohne SpA betrug 0,13 und war damit statistisch nicht signifikant.

Tabelle 6: Häufigkeit der 3 Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes bei axSpA/AS bzw. non SpA/AS PatientInnen

	ASAS positiv	Berlin positiv	Calin positiv
axSpA/AS (n=34)	15	21	25
non SpA/AS (n=65)	21	21	40

Tabelle 7: Sensitivität, Spezifität und positive Likelihood-Ratio für die ASAS-, Berlin- und Calin-Kriterien im untersuchten PatientInnenkollektiv

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positive LR	p-Wert*
ASAS	44	67	1,3	0,24
Berlin	63	68	2,0	< 0.01
Calin	75	39	1,2	0,13

* p-Wert: Statistischer Unterschied der Häufigkeit der 3 Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes bei PatientInnen mit und ohne SpA

Tabelle 8: Charakteristika von PatientInnen die alle 3 Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes erfüllten

ASAS, Berlin, Calin positiv	25%
Männer	52%
Frauen	48%
axSpA/AS	44%
Non SpA	56%
Kein Kriterium positiv	25%

HLA-B27

Das HLA-B27 Antigen wurde in 91 von 99 PatientInnen bestimmt und war bei 40% der PatientInnen positiv. Bei 66% der PatientInnen wurde die Diagnose axSpA/AS gestellt, allerdings ist zu bemerken das 73% der axSpA/AS PatientInnen das HLA-B27 Antigen aufwiesen. Die HLA-B27 positiven axSpA-PatientInnen waren zu 83% männlich und 17% weiblich. Für das HLA-B27 Antigen in der Erfassung einer axSpA/AS im untersuchten PatientInnenkollektiv betrug die Sensitivität 73%, die Spezifität 79% und die positive Likelihood-Ratio 3,5.

Die Likelihood Ratio für das Vorliegen einer axSpA/AS bei vorhandenem HLA-B27 Antigen betrug für die ASAS Kriterien 1,3, für die Berlin Kriterien 2,0 und für die Calin Kriterien 1,0.

Tabelle 9: HLA-B27 Antigen im PatientInnenkollektiv (91 PatientInnen)

	HLA-B27 positiv (%)	HLA-B27 negativ (%)
axSpA/AS	73	27
nonSpA	21	79

Tabelle 10: HLA-B27 PatientInnen Geschlechterverteilung

	Männer (%)	Frauen (%)
HLA-B27 positiv	70	30

Die vorliegende Studie testete 3 Hypothesen:

- Die ASAS-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes haben die höchste Likelihood Ratio für das Vorliegen einer axialen SpA/AS
- Die Calin-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes haben die höchste Sensitivität für das Vorliegen einer axialen SpA oder einer AS
- Die Berlin-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes haben die höchste Spezifität für das Vorliegen einer axialen SpA/AS

Die höchste Spezifität für das Vorliegen einer axSpA/AS findet sich mit 68% bei den Berlin-Kriterien, die höchste Sensitivität mit 75% einer axSpA/AS zeigen die Calin- Kriterien. Die Likelihood Ratio ist mit 2,0% bei den Berlin Kriterien in dieser Studie am Höchsten.

In der vorliegenden Studie sollten 3 Hypothesen zur Erfassung des chronisch entzündlichen Rückenschmerzes nach den Calin-, Berlin- und ASAS-Kriterien geprüft werden. Ziel der Untersuchung war es die Wertigkeit der Calin-, Berlin- und ASAS-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes bei PatientInnen mit noch nicht diagnostizierten Rückenschmerzen nach Sensitivität, Spezifität und LR für die Diagnose einer axSpA/AS zu evaluieren.

Es konnten zwei der 3 Hypothesen durch die vorliegende Studie bestätigt werden.

Die erste Hypothese, dass die ASAS-Kriterien die höchste Likelihood Ratio für das Vorliegen einer axSpA/AS aufweisen, wurde in dieser Studie nicht bestätigt. Die LR der ASAS-Kriterien von 1,3 wurde durch die LR der Berlin-Kriterien mit 2,0 übertroffen.

Wie in der zweiten Hypothese angenommen, wurde die höchste Sensitivität für das Vorliegen einer axSpA/AS mit 75% durch die Calin-Kriterien erreicht.

Übereinstimmend mit der dritten Hypothese wiesen die Berlin-Kriterien mit 68% die höchste Spezifität für das Vorliegen einer axSpA/AS auf und waren signifikant unterschiedlich häufig bei PatientInnen mit SpA und ohne SpA vorhanden.

In Kombination des HLA-B27 Antigens und den drei Kriterien des chronisch entzündlichen Rückenschmerzes weisen die Berlin-Kriterien mit einer LR von 2,0 die höchste bedingte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer axSpA/AS auf.

Werden alle 3 Kriterien des chronisch entzündlichen Rückenschmerzes evaluiert wird eine axSpA/AS mit einer Sensitivität von 73%, einer Spezifität von 65% und einer LR von 2,1 erfasst.

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden drei Klassifikationskriterien des entzündlichen Rückenschmerzes bei PatientInnen mit noch nicht diagnostiziertem, chronischem Rückenschmerz hinsichtlich ihrer Wertigkeit in der Diagnostik einer axSpA/AS evaluiert. Es wurde in dieser prospektiven Untersuchung geprüft, ob die Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes ähnlich hohe Sensitivität und Spezifität wie in klinischen Studien aufweisen.

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% liegt bei PatientInnen mit chronischen Rückenschmerzen, Dauer länger als 3 Monate, eine axSpA/AS vor. Diese Wahrscheinlichkeit erhöht sich bei Vorliegen eines chronisch entzündlichen Rückenschmerzes auf 14-16%.¹⁵⁰

Daher kommt der Erfassung des entzündlichen Rückenschmerzes im Rahmen der Evaluation chronischer Rückenschmerzen wesentliche Bedeutung zu.

Die trotz klinisch erhobener Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes noch geringe Wahrscheinlichkeit für die Diagnose einer axSpA/AS unterstreicht den Einfluss zusätzlicher Befunde wie gutes Ansprechen auf NSAR, einer positiven Familienanamnese auf axSpA/AS, das Vorliegen einer Daktylitis, Enthesitis, Arthritis, Psoriasis oder einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, auf die Diagnosefindung.

In der Diagnostik der axSpA ist die Früherfassung schwierig. Die Differenzierung des entzündlichen Rückenschmerzes von anderen Ursachen chronischer Rückenschmerzen ist für den Verlauf der Erkrankung und die Therapie wesentlich.

Der Weg zur Diagnose erstreckt sich von Klassifikationskriterien des entzündlichen Rückenschmerzes, zusätzlichen Befunden wie dem C-reaktiven Protein als Marker einer aktiven Entzündung und dem MHC-Klasse I HLA-B27 Antigen wegen seiner hohen Assoziation mit einer axSpA/AS hin zu bildgebenden radiologischen Verfahren.

¹⁵⁰ Rudwaleit M. Frühdiagnose und Verlaufsprädiktoren der ankylosierenden Spondylitis und Spondyloarthritis. Wien Med Wochenschr(2008) 158/7-8: 186-190; DOI 10.1007/s10354-008-0519-x

Unter den drei in der klinischen Praxis verwendeten Klassifikationskriterien des entzündlichen Rückenschmerzes, Calin, Berlin und ASAS, werden in der Literatur die ASAS Kriterien auf Grund der hohen Spezifität in der Erfassung radiologisch manifester als auch nicht radiologisch nachweisbarer Spondyloarthritiden für die Diagnose der axSpA/AS empfohlen.¹⁵¹

Bei PatientInnen mit noch nicht diagnostiziertem chronischem Rückenschmerz wiesen in der vorliegenden Untersuchung nicht die ASAS-Kriterien, sondern die Berlin-Kriterien die höchste Spezifität für das Vorliegen einer axSpA/AS auf. Die Likelihood Ratio, als Ausdruck der bedingten Wahrscheinlichkeit für eine axSpA/AS, war ebenfalls bei den Berlin-Kriterien unter den drei getesteten Kriterien am höchsten. Die Berlin-Kriterien waren als einzige der drei Klassifikationskriterien statistisch signifikant mit einer axSpA/AS assoziiert.

Die ASAS-Kriterien konnten in dieser Studie an noch nicht diagnostizierten PatientInnen mit chronischem Rückenschmerz nicht an die Sensitivität und Spezifität anderer Publikationen anschließen und erreichten keine statistische Signifikanz für die Erfassung einer axSpA/AS.

Die Calin-Kriterien zeichneten sich im Einklang mit Ergebnissen anderer Arbeiten in dieser Arbeit durch die höchste Sensitivität in der Detektion einer axSpA/AS aus, erwiesen sich aber im Vergleich zu den anderen beiden Kriterien durch eine deutlich niedrigere Spezifität als Klassifikationskriterium weniger geeignet. Die Calin-Kriterien erreichten keine statistische Signifikanz für die Erfassung einer axSpA/AS, sind aber auf Grund ihrer hohen Sensitivität, die sie auch in unserer Untersuchung aufwies, als Screening-Parameter für eine axSpA/AS bevorzugt einsetzbar.

PatientInnen mit einer axSpA/AS weisen eine hohe Assoziation mit dem HLA-B27 Antigen auf. Das HLA-B27 Antigen stellt daher einen relevanten Befund für die Früherfassung einer

¹⁵¹ 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;68:784-788.doi:10.1136/ard.2008.101501

axSpA/AS dar. Im untersuchten PatientInnenkollektiv korrelierte die HLA-B27 Positivität bei hoher Sensitivität mit höchster Spezifität und Likelihood Ratio aller untersuchter Parameter und Kriterien am deutlichsten mit der Diagnose einer axSpA/AS. Außerdem war bei PatientInnen mit entzündlichem Rückenschmerz der Nachweis eines positiven HLA-B27 Merkmals statistisch am Stärksten mit der Diagnose einer axSpA/AS assoziiert.

Die Radiologie ist von zentraler Bedeutung für die Diagnostik der axSpA/AS. Nativradiologie der Sakroiliakalgelenke und der Wirbelsäule ist zumeist auf Grund noch fehlender knöcherner Veränderungen im Frühstadium der axSpA/AS negativ. Das Leitsymptom der axSpA/AS, der chronisch entzündliche Rückenschmerz, bei unauffälligen Sakroiliakalgelenken reicht allerdings für die Diagnose einer axSpA/AS nicht aus.

Die Magnetresonanztomographie identifiziert eine Sakroiliitis und damit eine aktive axSpA/AS auch bei noch inkonklusiven Entzündungsparametern und unauffälliger Gelenkmorphologie mit einer der HLA-B27 Antigen Positivität vergleichbaren Sensitivität und Likelihood Ratio.¹⁵²

Zusammenfassend sind für die klinische Erfassung von axSpA/AS PatientInnen nach Evaluierung der in dieser Studie erhobenen Daten die Berlin-Kriterien gemeinsam mit einem positiven HLA-B27 Antigen Befund am aussagekräftigsten und sollten nach den Ergebnissen unserer Untersuchung in der diagnostischen Abklärung von PatientInnen mit chronischen Rückenschmerzen einen hohen Stellenwert haben.

¹⁵² Rudwaleit M. Frühdiagnose und Verlaufsprädiktoren der ankylosierenden Spondylitis und Spondyloarthritis. Wien Med Wochenschr(2008) 158/7-8: 186-190; DOI 10.1007/s10354-008-0519-x

5 Literaturverzeichnis

- Braun J, Sieper J. Spondyloarthritiden. *Z Rheumatol* 2010; 69:425-434
- Ebner W, Stieger J, Hermann J, Herold M, Redlich K, Schirmer M, Striberski D. Leitfaden axiale Spondyloarthritis (aSpA). 2. Auflage. S.1
- Braun J, Bollow M, Remlinger G et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41:58-67
- 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;68:784-788.doi:10.1136/ard.2008.101501
- Rudwaleit M. Frühdiagnose und Verlaufsprädiktoren der ankylosierenden Spondylitis und Spondyloarthritis. *Wien Med Wochenschr*(2008) 158/7-8: 186-190; DOI 10.1007/s10354-008-0519-x
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-43
- Akgul O, Ozgocem S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop* 2011; 2(12): 107-115 ISSN 2218-5836 (online)
- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379-90
- Böcker W, Denk H, Heitz Ph. Pathologie. Elsevier GmbH 2004. München. S1065
- Zochling J, Smith E U.R. Seronegative spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 24 (2010) 747-756
- Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. Frühe Spondyloarthritiden. Diagnostische Vorgehen und Screening. *Zrheumatol* 2012.71:19-26:DOI 10.1007/s00393-011-0892-5. Springer Verlag 2011
- Rudwaleit M, Sieper J. Klassifikation und Diagnose der frühen Spondylitis ankylosans: Eine Herausforderung. *Morbus Bechterew Journal* 2006; 106:5-8
- Rudaweilt M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory Back Pain in Ankylosing Spondylitis. A Reassessment of the Clinical History für Application as Classification and Diagnostic Criteria. *Arthritis & Rheumatism*. Vol.54, No.2, February 2006, pp 569-578.DOI 10.1002/art.21619.American College of Rheumatology

- Deochar A, et al. The Concept of Axial Spondyloarthritis. Joint Statement of the Spondyloarthritis Research and Treatment Network and the Assessment of SpondyloArthritis international Society in Response to the US Food and Drug Administration's Comments and Concerns. *Arthritis&Rheumatology*. Vol.66, No.10 October, pp 2649-2656. DOI 10.1002/art.38776
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990. 57:85-89
- Dougados M, von der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-1227
- Abb.1: Ebner W, Stieger J, Hermann J, Herold M, Redlich K, Schirmer M, Striberski D. Leitfaden axiale Spondyloarthritis (aSpA). 2. Auflage. S.6
- URL: <http://www.springermedizin.at/artikel/6901-seronegative-spondylarthropathien>
- Calin A, Porta J, Fries F.J, Schurman D.J. Clinical History as a Screening Test for Ankylosing Spondylitis. *JAMA* 1977-Vol 237, No.24
- Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, Spiller I, Song I., Rudaweilt M, Sieper J. The frequency of non – radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1998-2001.doi:10.1136/annrheumdis-2012-201945
- Rudwaleit M, Sieper J. Diagnostik und Therapie der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew). *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 1882-1886.ISSN 0012-0472. DOI: 10.1055/s-2005-871913
- 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;68:777-783
- Braun J, Inman R. Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1264-1268. doi: 10.1136/ard.20110.130559

- Gaus W, Muche R. Medizinische Statistik. Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe. Schattauer Verlag. Ulm 2013. ISBN 3794529316. S.138
- Weismann MH et al. The Prevalence of inflammatory Back Pain: Population-Based Estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2010. *Annals of rheumatic diseases* 2013;72(3):369-373. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201403
- Mok C.C, Tam L.S, Leung M.H, Ying K.L, To C.H, Lee K.L, Ho L.Y, Yip M.L, Tsui H.S, Chan T.H, Lee K.W, Li E.K.M. Referral strategy for early recognition of axial spondyloarthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2013; 16: 500-508
- Khan MA. HLA-B27 and its subtypes in world populations. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7:263-269
- Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *Journal of Rheumatology* 2009;36(2):361-7
- Rühl M, Kuipers J.G. Reaktive Arthritis. Von der Pathogenese zu neuen Therapiekonzepten. *Z Rheumatol* 2010.69:864-870 DOI 10.1007/s00393-010-0676-3. Springer Verlag 2010
- Hermann J, Graninger W. Spondyloarthropathien. *Wien Klein Wochenschr* 2006; 118(9-10 Suppl): 41-55
- Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006;20(3):451-71
- Tamborrini G, Backhaus M, Schmidt W, Ziswiler H.R. Ultraschall und Arthritis. *Z Rheumatol* 2010.69:889-902. DOI 10.1007/s00393-010-0730-1. Springer Verlag 2010
- Monnet D, Moachon L, Dougados M, Brézin A.P, Serve uveitis in an HLA – B27 – positive patient with ankylosing spondylitis. www.nature.com/clinicalpractice. Doi:10.1038/ncprheum0225.2006
- Benitez-del-Castillo J.M, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Instituto Investigaciones Oftalmologicas Ramon Castroviejo*. 1999

- Sterry W, Burgdorf W, Paus R. Checkliste Dermatologie. Stuttgart 2010. S285
- Sterry W, Burgdorf W, Paus R. Checkliste Dermatologie. Stuttgart 2010. S285f
- Sterry W, Burgdorf W, Paus R. Checkliste Dermatologie. Stuttgart 2010. S287
- Thumb N, Bröll H, Czurda R, Siegmeth W, Smolen J. Praktische Rheumatologie. Springer Verlag 2001. S 187
- Braun J. et al. Spondyloarthritiden. Internist 2011;52:657.667
- Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.41
- Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.63
- Bollow M. Magnetresonanztomographie bei ankylosierender Spondylitis (Morbus Strümpell-Marie-Bechterew).Fortschr Röntgenstr 2002.174: 1489-1499
- Althoff C.E, Hermann K.G, Braun J, Sieper J. Ankylosierende Spondylitis. Z Rheumatol 2006.65:688-699
- Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.62
- Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.50

- Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG 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; 68:1520-1527
- Althoff C.E, Hermann K.G, Braun J, Sieper J. Ankylosierende Spondylitis. *Z Rheumatol* 2006.65:688-996
- Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.61f.
- Wu Z, Lin Z, Wei Q, Gu J. Clinical features of ankylosing spondylitis may correlate with HLA-B27 polymorphism. *Rheumatol Int* (2009) 29:389-392. DOI 10.1007/s00296-008-0743-0. Springer Verlag 2008
- Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:717-727
- Linden SM van der, Valkenburg HA, Jongh BM de, Cats A. 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; 27:241-249
- Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.40
- Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.20

- Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S.21
- Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Listing J 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;69:1338-1341
- Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1369-1374
- Braun J, Kiltz U. Evidenzbasierte Leitlinien 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. Version: November 2013. S34
- Ebner W, Stieger J, Hermann J, Herold M, Redlich K, Schirmer M, Striberski D. Leitfaden axiale Spondyloarthritis (aSpA). 2. Auflage. S.2
- Ebner W, Stieger J, Hermann J, Herold M, Redlich K, Schirmer M, Striberski D. Leitfaden axiale Spondyloarthritis (aSpA). 2. Auflage. S.7
- Russel P, Unsworth A, Haslock I. The effect of exercise on ankylosing spondylitis. A preliminary study. 1993. *Br J Rheumatol*.32:498-506
- Modifiziert übernommen aus: Zöchling J et al. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52
- 3e (Evidence, Experts, Exchange) Initiative in Rheumatology 2006/2007: Multinationale Empfehlungen für die Therapie bei Ankylosierender Spondylitis
- Wanders A. et al. Non steroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(no.6): 1756-1765
- Ebner W, Stieger J, Hermann J, Herold M, Redlich K, Schirmer M, Striberski D. Leitfaden axiale Spondyloarthritis (aSpA). 2. Auflage. S.8

- Ebner W, Stieger J, Hermann J, Herold M, Redlich K, Schirmer M, Striberski D. Leitfaden axiale Spondyloarthritis (aSpA). 2. Auflage. S.9
- Barkham N et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging determined early sacroiliitis. *Arthritis Reum* 2009;60(4):946-54. Doi:10.1002/art.24408
- 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;70:590-596. Doi:10.1136/ard.2010.139667
- 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;58:1981-1991. doi: 10.1002/art.23606.
- Rudwaleit M. et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-543. Doi: 10.1136/ard.2003.011247
- Revicki D. 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). *The Journal of Rheum* 2008; 35:7, 1346-1353. *The Journal of Rheum* 2008; 35:7, 1346-1353
- Van der Heijde et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1218-1221. Doi:10.1136/ard.2007.082529
- Jean-Baptist du Prel et al. Konfidenzintervalle oder p-Wert? *Dtsch Arztebl* 2009; 106(19):335-9. doi: 10.3238/arztebl.2009.0335
- Griffiths C E M, Barker J N W N. Pathogenesis and clinical features of Psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-71

Anhang – Unterlagen für die Durchführung der klinischen Dokumentation der PatientInnen

CRF

Patientenname:

Patientennummer:

**Wertigkeit verschiedener Kriterien für das Vorliegen einer aktiven axialen
Spondyloarthritis
(Ärztlicher Dokumentationsbogen)**

Patientennummer: _____

Datum: _____

Patientenname: _____

Geburtsdatum: _____

Geschlecht: _____

A) ASAS Experten-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes

Beginn der Beschwerden < 40 Jahre ja nein

Schleichender Beginn ja nein

Besserung auf Bewegung ja nein

Keine Besserung in Ruhe ja nein

Schmerzen in der Nacht mit Besserung beim Aufstehen aus dem Bett ja nein

B) Calin-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes

Beginn der Beschwerden < 4 Jahre ja nein

Rückenschmerzen mehr als 3 Monate ja nein

Schleichender Beginn ja nein

Verbunden mit Morgensteifigkeit ja nein

Besserung durch Bewegung ja nein

C) Berlin-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes

Morgensteifigkeit > 30 Minuten ja nein

Besserung auf Bewegung aber nicht in Ruhe ja nein

Schmerz-bedingtes Aufwachen während der zweiten Nachthälfte ja nein

Alternierender Gesäßschmerz ja nein

Diagnose

Axiale Spondyloarthritis ja nein

Ankylosierende Spondylitis ja nein

Andere Spondyloarthritis ja nein

BASDAI _____ BSG (mm/h) _____ CRP (mg/l) _____

Patientenname (Aufkleber): _____ Datum: _____

Alter: _____ Jahre Geschlecht: weiblich männlich

Körpergewicht: _____ kg Körpergröße: _____ cm

Schmerzanamnese (Wirbelsäulen- und/oder Gesäßschmerz):

Seit wann bestehen die Schmerzen (Datum)?

Wo genau sind die Schmerzen lokalisiert?

Wann treten die Schmerzen auf?

Gibt es Schmerzauslöser oder -verstärker?

Lösen Husten, Niesen, Pressen oder Heben Schmerz aus?

Klinische Untersuchung:

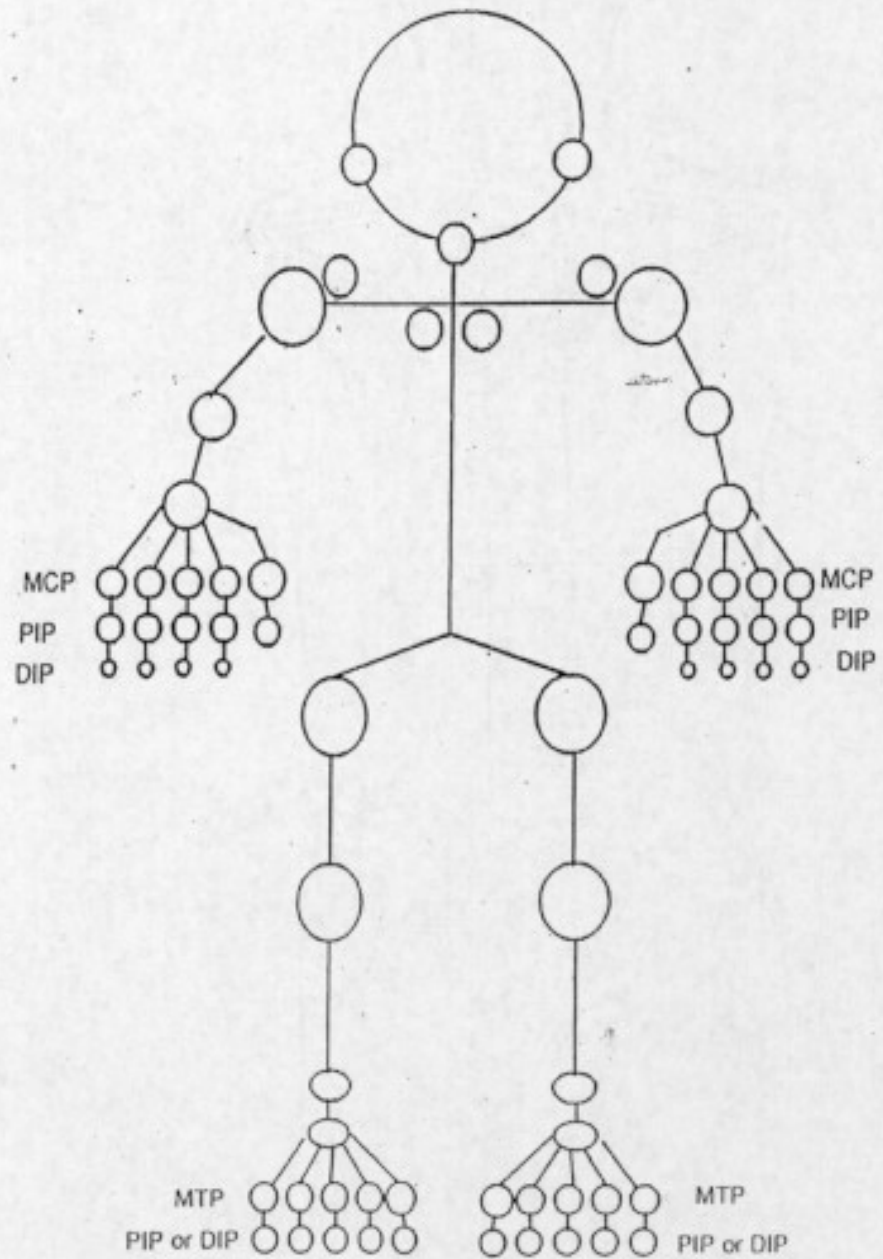
- Kinn-Jugulum-Abstand: _____
- Tragus-Wand-Abstand: _____
- Rotation der HWS rechts/links: _____ / _____ °
- Atemindex: _____
- Schober: _____
- Seitneigung der LWS rechts/links: _____ / _____
- Intermalleolarabstand: _____
- Anteroposteriore Beckenkompression schmerzhaft rechts/links: _____ / _____
- Beckenkompression von lateral schmerzhaft rechts/links: _____ / _____
- Druckschmerz des caudalen Drittels der ISG rechts/links: _____ / _____

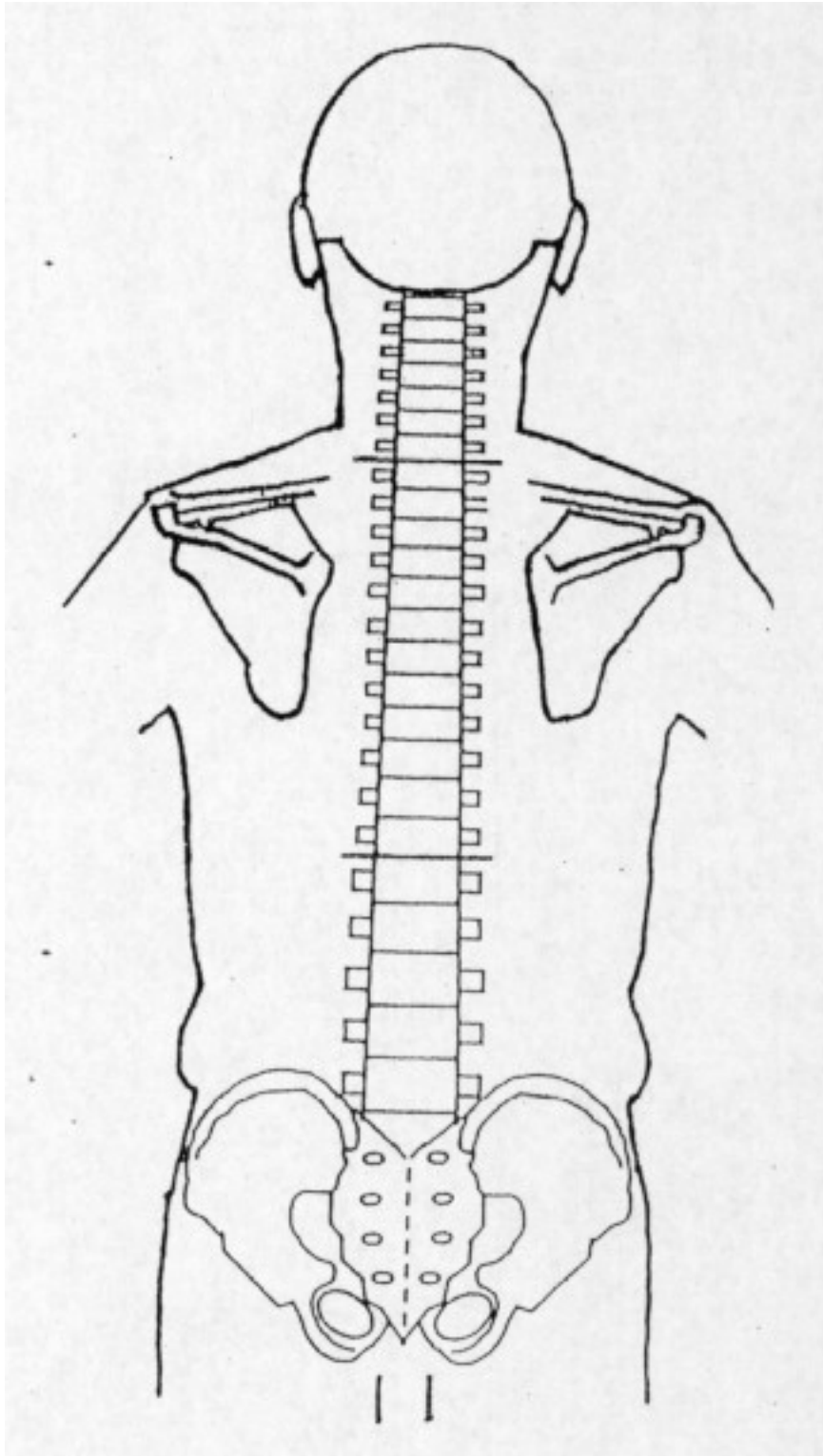
- Schwellung
- ▨ Rötung
- ≡ Überwärmung
- ∩ Erguß
- ∞ Krepitatio
- △ Deformierung
- Spontanschmerz

- × Druckschmerz
- Klopfeschmerz
- ⊢ Endphasenschm.
- /// Hartspann
- Myogelose
-)(Muskelatrophie
- ⊕ Musk.Schwäche

- ≡≡ Mus.Parese
- ∩ Musk.Kontra
- ⊖ Sensib.Störung
- ⊢ Laseque
- ⊢ Bew.einsch
- ⊢ Bew.schmerz
- ≡≡ Ankylose

- ⊖ Synovek
- ⊖ Endopr and Oo





Checkliste Bildgebung:

- HWS-Röntgen
- BWS-Röntgen
- LWS-Röntgen
- ISG-Röntgen
- MRT aller klinisch auffälligen

Regionen: _____

- CT an der WS od. am ISG (bei unklarem Nativröntgen):

Checkliste Labor:

- BSG
- CRP
- HLA-B27
- Serumbank
- DNA-Bank

Checkliste Diagnosen:

- Ankylosierende Spondylitis
- Spondylitis psoriatica
- Reaktive Spondylarthropathie
- Enteropathische Spondylarthropathie
- Undifferenzierte Spondylarthropathie
- Spondylodiscitis
- Skoliose
- Kyphose
- Spondylolyse

- Spondylolisthese
- Pseudospondylolisthese
- Chondrose
- Osteochondrose
- Spondylarthrose
- Diskusprotrusion
- Diskusprolaps
- Spinalkanalstenose
- Intervertebralgelenksarthrose
- Tietze-Syndrom
- Morbus Bastrup
- Iliosakralgelenksarthrose
- Ostitis condensans ilii
- Morbus Scheuermann
- Morbus Forestier (DISH)
- Osteoporose

Patientenname: _____ **Geb.-Datum:** _____

Sehr geehrte Patientin!

Sehr geehrter Patient!

Sie haben in Ihrem bisherigen Leben schon Wirbelsäulenschmerzen gehabt. Wenn Sie wissen wollen ob diese Wirbelsäulenschmerzen entzündlicher Natur sind, ersuchen wir Sie, sich 10 Minuten Zeit zu nehmen, um die folgenden Fragen zu beantworten. Bitte kreuzen Sie auch die vorhandenen Kreise entsprechend an. Ihr Arzt oder Ihre Ärztin werden Sie bei Unklarheiten gerne unterstützen und den Fragebogen kurz mit Ihnen besprechen.

1: Bisherige Berufe (Angabe der Tätigkeiten):

2: Haben Sie zuletzt im Büro sitzend gearbeitet?

ja

nein

3: Haben Sie schon einmal mehr als 3 Monate hindurch an Wirbelsäulen-/Gesäßschmerzen gelitten?

ja

nein

4: Wenn ja, an welcher Stelle (auch Mehrfachangaben sind möglich)?

Halswirbelsäule

Brustwirbelsäule

Lendenwirbelsäule

Gesäß

5: An welcher Stelle haben die Wirbelsäulenschmerzen angefangen?

Halswirbelsäule

Brustwirbelsäule

Lendenwirbelsäule

Gesäß

6: Sind diese Wirbelsäulen-/Gesäßschmerzen vor dem 40. Lebensjahr erstmals aufgetreten?

ja

nein;

Wenn ja, in welchem Lebensjahr? _____

7: Haben diese Schmerzen

innerhalb von Monaten langsam schleichend begonnen?

innerhalb von 1-4 Wochen begonnen?

innerhalb einer Woche begonnen?

innerhalb eines Tages begonnen?

innerhalb einer Stunde begonnen?

8: Ist dem Beginn der Schmerzen eine starke Belastung oder Verletzung vorangegangen?

nein

ja, ein Unfall

ja, schweres Heben

ja, eine psychische/seelische Belastungssituation

9: Haben sich diese Schmerzen durch Bewegung gebessert?

ja

nein

10: Haben sich diese Schmerzen in Ruhe gebessert?

ja

nein

11: Haben sich diese Schmerzen bei Bewegung, aber nicht in Ruhe gebessert?

ja

nein

12: Waren diese Schmerzen auch nachts vorhanden?

ja

nein

- 13: Sind Sie durch diese Schmerzen nachts aufgewacht?
- ja
 - nein
- 14: Wenn ja, wann sind Sie durch diese Schmerzen nachts aufgewacht?
- nur in der ersten Nachthälfte
 - nur in der zweiten Nachthälfte
 - sowohl in der ersten, als auch in der zweiten Nachthälfte
- 15: Sind Sie durch diese Schmerzen nachts durch das Umdrehen im Bett aufgewacht?
- ja
 - nein
- 16: Haben sich die Schmerzen nach dem Umdrehen gebessert?
- ja, sofort
 - ja, nach einiger Zeit
 - nein, überhaupt nicht
- 17: Mussten Sie aufstehen, damit sich die Nachtschmerzen besserten?
- ja
 - nein
- 18: Wie lange hat es gedauert bis sich die Nachtschmerzen nach dem Aufstehen gebessert haben?
- _____ Minuten
- 19: Zu welcher Zeit war/ist der Schmerz am stärksten?
- am Morgen (1)
 - am Nachmittag (2)
 - am Abend (3)
 - nachts (4)
- 20: Bitte nehmen Sie anhand der Zahlen 1-4 eine Reihung der Schmerzintensität vor, so gut es Ihnen möglich ist, beginnend mit der schmerzintensivsten Tageszeit: _____

21: Haben Sie morgens ein Steifigkeitsgefühl der Wirbelsäule bemerkt, das sich im Laufe des Tages besserte?

- nein
- ja, weniger als 10 Minuten lang anhaltend
- ja, 10-30 Minuten lang anhaltend
- ja, 30-60 Minuten lang anhaltend
- ja, länger als 60 Minuten anhaltend

22: Haben Sie Gesäßschmerzen bemerkt?

- nein
- ja, und zwar immer auf der gleichen Seite
- ja, und zwar auf beiden Seiten gleichzeitig
- ja, und zwar wechselnd (einmal links, einmal rechts)

23: Haben Sie schon einmal besonders nachts oder morgens Fersenschmerzen gehabt?

- ja
- nein

24: Haben Sie schon einmal eine Regenbogenhautentzündung/Iritis (schmerzhafte Entzündung des

Auges) gehabt?

- ja, an einem Auge
- ja, an beiden Augen gleichzeitig
- ja, einmal an einem, dann an dem anderen Auge
- nein

25: Bei Männern: Haben Sie einmal eine Rötung oder Entzündung im Bereich der Eichel bemerkt?

- ja
- nein

26: Haben Sie jemals Schwellungen und Schmerzen an einzelnen Gelenken bemerkt, ohne dass Sie sich

zuvor verletzt haben?

ja

nein

Wenn ja, an welchen
Gelenken? _____

27: Haben Sie schon einmal eine wurstförmige Verdickung eines oder mehrerer Finger oder Zehen

bemerkt, ohne dass Sie sich zuvor verletzt haben?

ja

nein

28: Kreuzen Sie bitte an, falls Sie in den letzten 4 Wochen vor Auftreten der Wirbelsäulen- oder Gesäßschmerzen eine der folgenden Krankheiten gehabt haben (auch Mehrfachnennungen sind möglich):

Durchfall (mit Fieber)

Ausfluss aus der Harnröhre (Urethritis)

Bei Männern: Prostatentzündung (Prostatitis)

Bei Frauen: Ausfluss aus der Scheide o. Gebärmutterhals-Entzündung (Cervicitis)

Fieberhafte Bronchitis/Lungenentzündung

29: Kreuzen Sie bitte an, falls bei Ihnen eine der folgenden Erkrankungen bekannt ist (auch Mehrfachnennungen möglich):

Schuppenflechte (Psoriasis)

Regenbogenhautentzündung (Iritis)

Morbus Crohn

Colitis ulcerosa

Morbus Bechterew

30: Kreuzen Sie bitte an, falls bei Ihren Verwandten (Eltern, Großeltern, Geschwistern) eine oder mehrere dieser Erkrankungen bekannt sind (auch Mehrfachnennungen möglich):

- Schuppenflechte (Psoriasis)
- Regenbogenhautentzündung (Iritis)
- Morbus Crohn
- Colitis ucerosa
- Morbus Bechterew

31: Bessern sich Ihre Schmerzen durch die Einnahme von Antirheumatika? (eine spezielle Art von Schmerzmitteln wie z.B. Voltaren, Indocid, Proxen)?

- ja, innerhalb von 48 Stunden kommt es zu einer deutlichen Besserung
- ja, aber erst nach mehr als 2 Tagen
- kaum
- gar nicht

32: Wann kamen die Schmerzen wieder, wenn Sie die Antirheumatika abgesetzt haben?

- sofort
- nach Tagen
- nach Wochen/Monaten
- gar nicht