

Z Rheumatol 2006 · 65:613–632
 DOI 10.1007/s00393-006-0116-6
 Online publiziert: 28. Oktober 2006
 © Springer Medizin Verlag 2006

Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim (Leitung)
 E. Genth, Aachen
 G. Schett, Erlangen
 H. Stürz, Giessen



CME.springer.de – Zertifizierte Fortbildung für Kliniker und niedergelassene Ärzte

Die CME-Teilnahme an diesem Fortbildungsbeitrag erfolgt online auf CME.springer.de und ist Bestandteil des Individualabonnements dieser Zeitschrift. Abonnenten können somit ohne zusätzliche Kosten teilnehmen.

Unabhängig von einem Zeitschriftenabonnement ermöglichen Ihnen CME.Tickets die Teilnahme an allen CME-Beiträgen auf CME.springer.de. Weitere Informationen zu CME.Tickets finden Sie auf CME.springer.de.

Registrierung/Anmeldung

Haben Sie sich bereits mit Ihrer Abonnementnummer bei CME.springer.de registriert? Dann genügt zur Anmeldung und Teilnahme die Angabe Ihrer persönlichen Zugangsdaten. Zur erstmaligen Registrierung folgen Sie bitte den Hinweisen auf CME.springer.de.

Online teilnehmen und 3 CME-Punkte sammeln

Die CME-Teilnahme ist nur online möglich. Nach erfolgreicher Beantwortung von mindestens 7 der 10 CME-Fragen senden wir Ihnen umgehend eine Bestätigung der Teilnahme und der 3 CME-Punkte per E-Mail zu.

Zertifizierte Qualität

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

Springer Medizin Verlag GmbH
 Fachzeitschriften Medizin/Psychologie
 CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
 69121 Heidelberg
 E-Mail: cme@springer.com
 CME.springer.de

J. Braun² · J. Sieper¹

¹ Abteilung für Gastroenterologie und Rheumatologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin

² Rheumazentrum Ruhrgebiet, St.-Josefs-Krankenhaus, Ruhr-Universität Bochum, Herne

Spondyloarthritiden

Zusammenfassung

Die Spondyloarthritiden (SpA) sind eine durch klinische Symptome und genetische Prädisposition verbundene Gruppe entzündlich-rheumatischer Erkrankungen, deren bedeutendster Subtyp die ankylosierende Spondylitis (AS) ist. Die wichtigsten klinischen Symptome sind der entzündliche Rückenschmerz und die periphere, meist asymmetrische Oligoarthritis und Enthesitis sowie die anteriore Uveitis, die Psoriasis und die Colitis. Etablierte Klassifikationskriterien für die AS sind in frühen Krankheitsphasen zu wenig sensitiv. Dies trägt neben der hohen Prävalenz von Rückenschmerzen in der Bevölkerung zur verspäteten Diagnosestellung der AS bei. Die Möglichkeiten für die Früherkennung von SpA haben sich in den letzten Jahren jedoch verbessert, v. a. durch die frühe Bestimmung von HLA-B27 und die Magnetresonanztomographie. Die konventionelle Radiographie ist hier aber nach wie vor der diagnostische Goldstandard. Internationale Empfehlungen für das Management der AS wurden kürzlich publiziert. Die konventionelle medikamentöse Behandlung besteht v. a. aus nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR), vor allem bei Patienten mit peripherer Arthritis ist eine Therapie mit intraartikulären Kortikosteroiden und Sulfasalazin gerechtfertigt. Patienten mit persistierend erhöhter Entzündungsaktivität profitieren von einer Therapie mit TNF-Blockern. Für den generellen Behandlungsansatz bei SpA-Patienten ist die Physiotherapie von großer Bedeutung.

Schlüsselwörter

Spondyloarthritis · Spondylitis ankylosans · Psoriasisarthritis · Frühdiagnostik · Managementempfehlungen

Spondylarthritides

Abstract

Ankylosing spondylitis (AS) is the major subtype and a major outcome of an interrelated group of rheumatic diseases now named as spondyloarthritides (SpA). The most important clinical features of this group are inflammatory back pain (IBP), asymmetric peripheral oligoarthritis, predominantly of the lower limbs, and enthesitis. Established classification criteria for AS and SpA are known to perform less well in early disease stages. This partly contributes to the delay in diagnosis, mainly due the high frequency of back pain in the population. The methods for making an early diagnosis have recently improved. The major factors involved in this improvement are HLA B27 and magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints, but also of the spine. Conventional radiography, however, is still the gold standard. International recommendations for the management of AS have recently been published. Conventional medical treatment is based mainly on the use of non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs); patients with peripheral arthritis may be treated with sulfasalazine. Patients with persistently active disease benefit from therapy with anti-TNF agents. Physiotherapy is of major importance in the general approach to patients with SpA, especially with AS.

Keywords

Spondyloarthritis · Ankylosing spondylitis · Psoriatic arthritis · Early diagnosis · Recommendations for management

Ziel dieses Beitrags ist die Vermittlung von grundlegenden klinischen Kenntnissen für das heterogene Krankheitsbild der Spondyloarthritiden, ihre Einteilung, Diagnostik und Therapie.

Einführung Spondyloarthritiden (SpA)

Definition und Einteilung

Spondyloarthritiden (SpA) sind entzündlich rheumatische Erkrankungen mit einigen klinischen und genetischen Gemeinsamkeiten, Überlappungen und Übergängen. Besonders charakteristisch sind die Beteiligung des Achsenskeletts (■ **Abb. 1**) und der Sehnenansätze (Enthesien) sowie die Assoziation mit dem MHC-Klasse-I-Antigen HLA-B27. Man unterscheidet auf klinischer und z. T. radiologischer Basis die in ■ **Tab. 1** aufgeführten Formen. Hinsichtlich der Kombination von Schuppenflechte und Arthritis gibt es parallel auch den Ansatz, in dem alle entzündlich rheumatischen Manifestationen bei Patienten mit Psoriasis als ► **Psoriasisarthritis (PsA)** zusammengefasst sind. Das SAPHO-Syndrom (Synovitis-Akne-Pustulose-Hyperostose-Osteitis) ist eine relativ seltene Sonderform einer SpA, für die charakteristische Veränderungen, v. a. an Haut und Knochen beschrieben wurden.

Darüber hinaus werden die Spondyloarthritiden auch entsprechend der vorherrschenden klinischen Manifestation eingeteilt, u. a. deshalb, weil sich die Therapien unterscheiden. Beim ► **prädominant axialen Typ** überwiegt die Beschwerdesymptomatik Rückenschmerz (entzündlicher Rückenschmerz), und beim prädominant peripheren Typ herrscht klassischerweise die asymmetrische Arthritis, v. a. der unteren Extremitäten, oder weniger häufig die typische Enthesitis vor, nicht selten treten beide Manifestationen gemeinsam auf. Auch deshalb ist die Zusammenfassung der gesamten Erkrankungsgruppe unter dem Begriff „Spondyloarthritiden“ gerechtfertigt.

Zum prädominant axialen Typ einer SpA gehören neben der klassischen ► **ankylosierenden Spondylitis (AS)** (mit eindeutigem radiologischen Nachweis von strukturellen Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken) v. a. die Frühformen der undifferenzierten Spondyloarthritis (uSpA) mit (z. B. nur im MRT nachgewiesenen) Entzündungen im Achsenskelett – ohne klare radiologische Veränderungen. Eine weitere Unterteilung in primäre und sekundäre AS/axiale SpA (nach einer reaktiven Arthritis, bei Psoriasis und/oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen) ist möglich.

Eine ähnliche Einteilung ergibt sich bei der ► **prädominant peripheren SpA**, die unterteilt wird in reaktive SpA, SpA bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung oder Psoriasis und undifferenzierte periphere SpA. Die Diagnose einer undifferenzierten axialen/peripheren SpA erfolgt, wenn kein definierter SpA-Subtyp, aber zusätzlich zum Leitsymptom entzündlicher Rückenschmerz oder periphere Arthritis andere SpA-typische Parameter vorliegen.

Epidemiologie – Prävalenz und Inzidenz

Die Prävalenz der gesamten Gruppe der SpA wurde mit zwischen 0,4 und 2% angegeben. Die regional bedingten Unterschiede sind z. T. auf die unterschiedliche Häufigkeit von HLA-B27 in der Bevölkerung zurückzuführen, da eine Korrelation zwischen der HLA-B27-Prävalenz in einer Population und der SpA-Prävalenz besteht.

Die AS ist die häufigste und wichtigste SpA-Untergruppe, die anderen Formen können in AS übergehen. Für sie wurden Werte zwischen 0,1 und 1,4% ermittelt, eine AS-Prävalenz zwischen 0,3 und 0,5% erscheint in Deutschland wahrscheinlich. Die PsA mit 0,1–0,3%, die uSpA mit 0,2–0,5%, die reaktive Spondyloarthritis (ReSpA) und die Spondyloarthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (SpA bei CED) mit <0,1% sind seltener.

Für die Inzidenz ist die Datenlage schlechter, es gibt v. a. skandinavische Daten, die auf eine höhere Inzidenz der reaktiven Arthritis (ReA) gegenüber der AS in Schweden hindeuten. In Eskimopopulationen verhält es sich ähnlich, in Deutschland jedoch nicht. In Finnland lag die Inzidenz der „klinisch relevanten“ AS bei 7/100.000, der Psoriasisarthritis zwischen 6/100.000 und 23/100.000, der reaktiven Arthritis bei 10/100.000 und der anderen Spondyloarthritiden bei 13/100.000.

Charakteristisch für Spondyloarthritiden sind die Beteiligung des Achsenskeletts und der Sehnenansätze sowie die HLA-B27-Assoziation

► Psoriasisarthritis (PsA)

► Prädominant axialer Typ

► Ankylosierende Spondylitis (AS)

► Prädominant periphere SpA

Die ankylosierende Spondylitis ist die häufigste und wichtigste Untergruppe der Spondyloarthritiden

Die Inzidenz der Spondyloarthritiden schwankt populationsabhängig

Klinik

Manifestationen

Die im Vordergrund stehende Symptomatik bei den SpA ist der entzündliche Rückenschmerz (■ **Tab. 2**), der durch akute bzw. chronische Entzündung der Sakroiliakgelenke (► **Sakroiliitis**) und anderer Strukturen des Achsenskeletts durch Spondylitis, Spondylodiszitis und Spondyloarthritis (Entzündung kleiner Wirbelgelenke) sowie Arthritis/Enthesitis der Kostovertebral- und Kostosternalgelenke bedingt ist, hierbei sind alle 3 Wirbelsäulenabschnitte (LWS, BWS, HWS) betroffen (■ **Tab. 3**). Häufig sind die periphere meist asymmetrische Arthritis und Enthesitis (Sehnenansatzentzündung), vorwiegend der unteren Extremitäten, bei der AS sind die Hüft- und Schultergelenke nicht selten befallen. Darüber hinaus können andere Organsysteme betroffen sein wie die Augen (► **anteriore Uveitis**) (■ **Abb. 2**), die Haut (Psoriasis), der Darm (chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), und, bei AS, das Herz (Aortitis), selten die Lunge oder die Nieren (Amyloidose).

Obwohl es genetische Gemeinsamkeiten gibt, sind die Psoriasis und die CED nicht nur als Manifestation einer zugrunde liegenden gleichen Erkrankung anzusehen, sondern auch als Komorbidität, die eine Prädisposition für die Entwicklung einer SpA darstellt.

Klassifikations- und Diagnosekriterien

Insbesondere für die SpA gibt es Klassifikationskriterien. Für die gesamte Erkrankungsgruppe wurden die ESSG- und die Amor-Kriterien vorgeschlagen. Für die AS gelten die New-York-Kriterien von 1984 (■ **Tab. 4**), für die PsA wurden kürzlich neue Kriterien (CASPAR) (■ **Tab. 5**) veröffentlicht [21]. USpA wird derzeit häufig auf der Basis der ESSG-Kriterien (■ **Tab. 6**) diagnostiziert, die Abgrenzung gegenüber der AS beruht auf strukturellen radiologischen Veränderungen im Kreuz-Darmbein-Gelenk (Score >Grad 2 unilateral, ■ **Tab. 4**).

Verlauf

Insbesondere AS und PsA können einen ungünstigen Verlauf hinsichtlich permanenter Krankheitsaktivität, Funktionsverlust mit Behinderung und Strukturschäden an der Wirbelsäule und den peripheren Gelenken nehmen (■ **Abb. 3, 4**). Nach der deutschen Rheumakerndokumentation trifft dies bei der AS auf mehr als die Hälfte der Patienten zu. Einige ► **prognostische Faktoren** sind bekannt bzw. wahrscheinlich:

1. Syndesmophyten bei der Erstvorstellung
2. Radiologische Sakroiliakgelenkveränderungen in den ersten 2 Jahren
3. Früher Beginn vor dem 20. Lebensjahr
4. Hüftgelenkbeteiligung
5. HWS-Beteiligung
6. Periphere Gelenkbeteiligung
7. Meist erhöhte Entzündungsparameter (CRP)

Es gibt bisher noch keine internationale Übereinstimmung hinsichtlich einer Definition für die Schwere der Erkrankung.



Abb. 1 ▲ 24 Jahre junge AS-Patientin mit bereits erheblicher Wirbelsäulenversteifung

Im Vordergrund der Symptomatik bei SpA steht der entzündliche Rückenschmerz

► Sakroiliitis

Die periphere asymmetrische Arthritis und Enthesitis sind bei SpA häufig

► Anteriore Uveitis

Insbesondere AS und PsA können ungünstig verlaufen

► Prognostische Faktoren

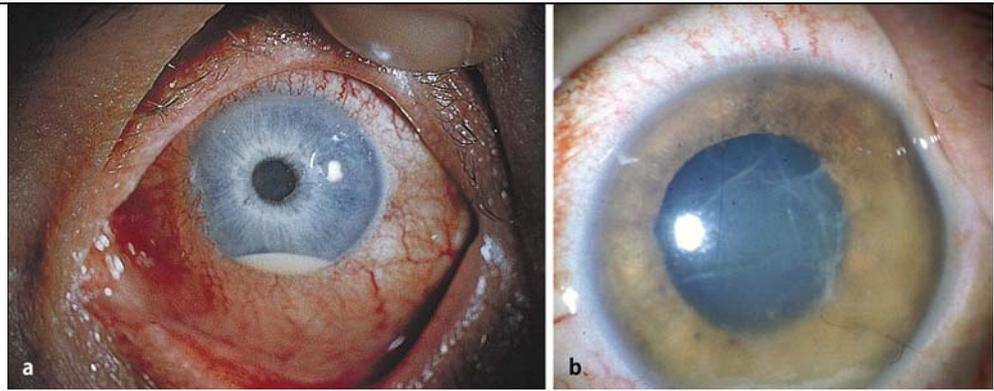


Abb. 2 ▲ Uveitis anterior mit **a** Hypopyon und **b** Synechien

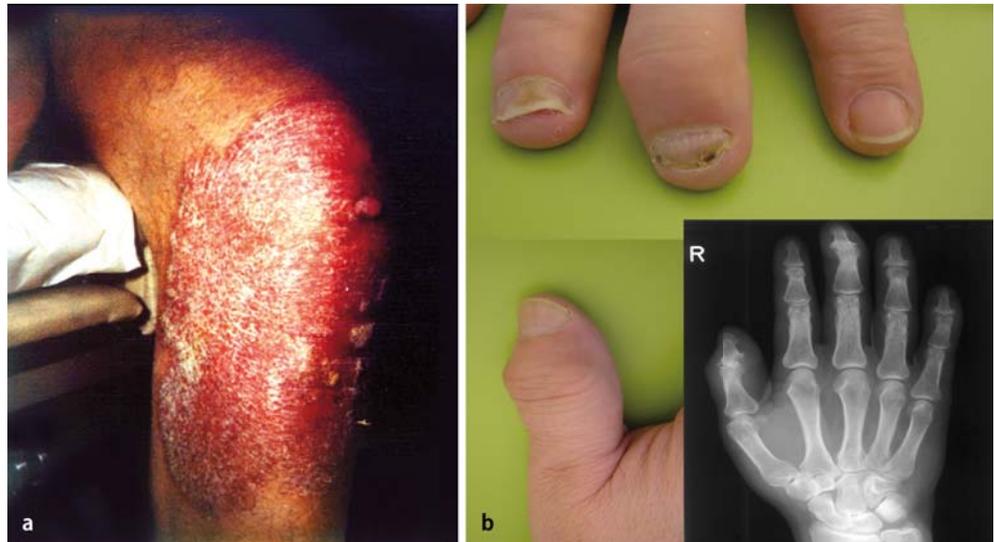


Abb. 3 ▲ Psoriasis (**a**) und typische Psoriasisarthritis (**b**) mit Befall des distalen Interphalangealgelenks und Daktylitis, mit typischen Röntgenveränderungen



Abb. 4 ▲ Typische bilaterale Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken bei Spondylitis ankylosans, **a** aktiv entzündlich im MRT (TIRM-Technik) sakral und iliakal (Frühstadium), **b** chronisch strukturell im CT mit Erosionen (*Pfeil*) und Sklerosierung, mehr iliakal als sakral, **c** chronisch strukturell im Röntgenbild mit Sklerosierung, Erosionen (*Pfeile*) und partieller Ankylose

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei AS

Das klinische Bild der AS ist bei Männern und Frauen im Wesentlichen gleich. Die ersten Symptome treten bei beiden im Schnitt Mitte 20 auf. Ein markanter Unterschied, der in allen Studien zu Verlauf und Schweregrad der SpA bei Männern und Frauen gefunden wurde, betrifft die nachweisbaren radiologischen Veränderungen an der Wirbelsäule. Krankheitsspezifische Befunde sind bei Männern radiologisch früher nachweisbar und ausgedehnter und führen signifikant häufiger zur Ankylose als bei Frauen. Frauen haben jedoch keinen milderen Krankheitsverlauf, sondern sind mehr durch Schmerzen beeinträchtigt als Männer und werden auch häufiger arbeitsunfähig.

Krankheitsspezifische Befunde sind bei Männern radiologisch früher nachweisbar und ausgedehnter

Tab. 1 Spondyloarthritisubtypen

Subtyp	Abkürzung
Spondylitis ankylosans	AS
Spondyloarthritis bei Psoriasis	PsA
Undifferenzierte Spondyloarthritis	uSpA
Reaktive Spondyloarthritis	ReSpA
Spondyloarthritis bei chronisch entzündlichen Darm- erkrankungen	SpA bei CED
(Synovitis-Akne-Pustulose-Hyperostose-Osteitis-Syn- drom)	SAPHO-Syndrom

Tab. 2 Definition entzündlicher Rückenschmerz

Morgensteifigkeit >30 min
Besserung bei Bewegung, nicht in Ruhe
Nächtliches Erwachen, schmerzbedingt
Alternierender Gesäßschmerz
<i>Die Bedingung des Vorliegens von 2 der 4 Symptome ergibt eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 80%; bei 3 von 4 Kriterien erhöht sich die Spezifität bei niedrigerer Sensitivität</i>

Tab. 3 Klinische Manifestationen bei SpA

Entzündlicher Rückenschmerz
Sakroiliitis
Spondylitis, Spondylodiszitis, Spondyloarthritis, Kostovertebralarthritis
Periphere Arthritis (asymmetrisch, untere Extremitäten)
Enthesitis (z. B. Fersenschmerz)
Anteriore Uveitis
Psoriasis (vulgaris, Pustulosis palmaris et plantaris)
Kolitis (wie chronisch entzündliche Darmerkrankung)

Tab. 4 Klassifikationskriterien für Spondylitis ankylosans

Klinische Parameter	Entzündlicher Rückenschmerz
	Limitation der Wirbelsäulenbeweglichkeit in 3 Ebenen
	Einschränkung der Thoraxexkursionsfähigkeit
Radiologische Parameter	Sakroiliitis mindestens
	Bilateral Grad II
	Unilateral Grad III oder IV

Modifizierte New-York-Kriterien

Schwangerschaft bei SpA

Geschlechtsspezifische Unterschiede der SpA finden sich im Hinblick auf die Reproduktion. Antirheumatische Medikamente beeinflussen die Fertilität bei Männern und Frauen in verschiedener Weise. Eine temporäre Infertilität kann bei Männern durch Sulfasalazin, bei Frauen durch nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) ausgelöst werden. Bei Frauen mit SpA ist die Fertilität normal, die Fekundität (Fähigkeit, innerhalb eines definierten Zeitraums schwanger zu werden) jedoch reduziert. Eine Behandlung von AS-Patientinnen mit Östrogenen/Gestagenen beeinflusst den Krankheitsverlauf nicht.

Eine Schwangerschaft hat wenig Einfluss auf den Verlauf und die Aktivität der AS. Bei etwa 50–60% der Patientinnen tritt keine wesentliche Änderung der Krankheitsaktivität während einer Schwangerschaft auf. Eine Intensivierung der Symptome um die 20. Schwangerschaftswoche ist häufig. In dieser Zeit nehmen Schmerzen und Steifigkeit zu, nicht selten tritt auch eine periphere Arthritis auf. Eine intensive Behandlung mit NSAR und lokalen Steroidinjektionen ist häufig notwendig. Im 3. Trimester nimmt die Krankheitsaktivität bei den meisten Patientinnen ab. Unter den (etwa 20%) Patientinnen, die während der Schwangerschaft eine Besserung zeigen, sind vorwiegend solche mit Arthritis in kleinen Gelenken oder mit begleitender Psoriasis oder Colitis ulcerosa.

Eine temporäre Infertilität kann durch Sulfasalazin (Männer) oder nichtsteroidale Antiphlogistika (Frauen) ausgelöst werden

Die häufig auftretende Symptomin-
tensivierung in der 20. SSW bessert
sich meist im 3. Trimenon

Tab. 5 CASPAR-Kriterien 2005 für die Psoriasisarthritis

Entzündliche muskuloskeletale Erkrankung (Gelenk, Wirbelsäule oder Entesen) plus 3 oder mehr der folgenden:	
1. Aktuelle Psoriasis	Diagnose durch Rheumatologen
2. Psoriasisanamnese (wenn aktuell keine Psoriasis)	Anamnese einer Psoriasis durch Patient, Hausarzt, Dermatologe, Rheumatologe
3. Familienanamnese Psoriasis (wenn keine aktuelle oder positive Psoriasisanamnese)	Bei Verwandten 1. oder 2. Grades nach Aussage des Patienten
4. Psoriatische Nageldystrophie	Typische psoriatische Nageldystrophie inklusive Onycholyse, Pitting und Hyperkeratose bei der aktuellen körperlichen Untersuchung
5. Rheumafaktornegativität	Durch irgendeine Methode außer Latex, vorzugsweise ELISA oder Nephelometrie, Verwendung der lokalen Referenzwerte
6. Aktuelle Daktylitis	Schwellung eines ganzen Fingers/Zehs
7. Daktylitisanamnese (wenn aktuell keine Daktylitis)	Anamnese einer Daktylitis durch den Rheumatologen
8. Röntgenzeichen von juxtaartikulärer Knochenbildung	Sonst nicht definierte Ossifikation nahe der Gelenkgrenze (keine Osteophyten) im normalen Röntgenbild von Händen oder Füßen

Tab. 6 ESSG-Kriterien für Spondyloarthritis

Entzündlicher Rückenschmerz und/oder
Asymmetrische Oligoarthritis, v. a. der unteren Extremitäten
Plus eins der folgenden Symptome:
Enthesitis
Vorausgehende symptomatische Infektion
Psoriasis
Morbus-Crohn-ähnliche Darmläsionen
Familienanamnese

Tab. 7 Bei AS empfohlene körperliche Untersuchungen

Anteriore und laterale Wirbelsäulenbeweglichkeit
Thoraxexkursion
Zervikalrotation
Hinterkopf-Wand-Abstand

Die Rate von Fehlgeburten, Totgeburten oder Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht ist bei AS nicht erhöht. Nur die ► **Kaiserschnitt**rate ist, meist iatrogen vorsichtsbedingt, gesteigert.

Ankylosierende Spondylitis und Vererbung

Untersuchungen an Zwillingen mit AS fanden eine ► **Konkordanzrate** von 65% für monozygote und 12,5% für dizygote Zwillinge. HLA-B27-positive erstgradige Verwandte von Patienten mit AS erkranken 10-mal häufiger an AS als Träger von HLA-B27 ohne Familienvorgeschichte, bei denen die Erkrankung in etwa 1–2% auftritt. Etwa 25–30% der AS-Patienten haben Verwandte, die ebenfalls an AS erkrankt sind. Bei Patienten mit ► **positiver Familienanamnese** zeigen sich die ersten Symptome im Mittel 2 Jahre früher als bei Patienten mit negativer Familienanamnese. Das Risiko HLA-B27-positiver Kinder von AS-Patienten, eine SpA zu entwickeln, beträgt etwa 20%, bei HLA-B27-negativen Kindern ist es sehr gering.

Interessanterweise haben Kinder von AS-Müttern ein höheres Risiko, ebenfalls eine AS zu entwickeln, als Kinder von Vätern mit AS. Gleichzeitig haben Kinder von AS-Müttern häufig zusätzlich eine ► **chronisch entzündliche Darmerkrankung**. Ob allein genetische Faktoren für dieses Phänomen verantwortlich sind oder zusätzliche Bedingungen eine Rolle spielen (intrauterines Milieu, Einfluss des Stillens?) ist noch ungeklärt. Besonders bei jungen Müttern mit AS ist das Risiko erhöht, dass ihre Kinder später ebenfalls an einer AS erkranken.

► **Kaiserschnitt**rate

► **Konkordanz**rate

► **Positive Familienanamnese**

► **Chronisch entzündliche Darmerkrankung**

Diagnose

Körperliche Untersuchung bei AS/SpA

Eine Übersicht über die bei AS empfohlenen Untersuchungen gibt **Tab. 7**.

Bei der Untersuchung der Sakroiliakalgelenke ist neben der Auslösung von lokalem Druckschmerz die **► Mennell-Untersuchung** (in Seitlagerung des Patienten Ausübung von Scherkraft auf das Sakroiliakalgelenk zur Schmerzverstärkung) die am häufigsten durchgeführte körperliche diagnostische Maßnahme. Die Verlässlichkeit solcher Techniken ist begrenzt.

Wichtiger ist, v. a. in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, die Erfassung des Bewegungsausmaßes der Wirbelsäule. Für die meisten Bewegungsebenen von HWS, BWS und LWS (Ante-, Lateral- und Retroflexion, Rotation) sind reproduzierbare valide Untersuchungstechniken vorhanden. Am bekanntesten ist die **► Untersuchung nach Schober** für die Anteversion der LWS (Vermessung eines definierten Abschnitts der unteren LWS in Normalhaltung und nach Anteflexion, normal >3 cm). Sie ist für kurzfristige Verlaufsuntersuchungen allerdings weniger sensitiv als die Messung der Lateralbeweglichkeit der Wirbelsäule (normal <10 cm beidseits). Die Untersuchung der BWS nach Ott hat geringen Informationswert und spielt heute keine Rolle mehr. Die Thoraxexkursion misst v. a. den Befall bzw. die noch vorhandene Beweglichkeit der kostosternalen und kostovertebralen Gelenke, die Untersuchung wird mittels eines den Thorax im Bereich des 4. ICR umfassenden flexiblen Maßbandes vor und nach maximaler Ex- bzw. Inspiration bestimmt (normal <3 cm). Zur Beurteilung der Kyphosierung wird der **► Hinterhaupt-Wand-Abstand (HWA)** gemessen (normal <3 cm). Zu beachten ist, dass alle Maße altersabhängige Normwerte haben, d. h. die in Klammern angegebenen Werte sind nur Anhaltspunkte.

Für die Untersuchung der HWS ist die Messung der **► zervikalen Rotation** (mit Goniometer hinter dem sitzenden Patienten) geeignet (normal >60°).

Im Hinblick auf die peripheren Gelenke ist auf (schmerzhafte) Gelenkschwellungen und das Befallsmuster (meist asymmetrische Oligoarthritis mit Betonung der unteren Extremität) zu achten. Außerdem sind bei den SpA häufig Sehnenansätze betroffen (z. B. Achillessehnen- bzw. Fasciitis plantaris-Ansatz am Kalkaneus). Da dies an vielen Lokalisationen auch gleichzeitig der Fall sein kann, richtet sich die Untersuchung v. a. nach den angegebenen Beschwerden.

Die Psoriasisarthritis verläuft oft asymmetrisch polyartikulär, nicht selten sind auch die Fingergelenke befallen, typisch ist der Strahlbefall einzelner Finger bzw. Zehen, der bis zur wurstförmigen Verformung gehen kann (**► Daktylitis**). Eine Sternoklavikulargelenkentzündung ist ebenfalls relativ häufig. Auf der Suche nach psoriatischen Hauteffloreszenzen ist auf versteckte Herde, z. B. im Bereich der Ohren, am Bauchnabel, im anogenitalen Bereich und auf Finger- und Zehennägeln zu achten. Es gibt besondere Verlaufsformen der Schuppenflechte, z. B. als Psoriasis pustulosa palmoplantaris, bei der z. T. schuppige und Blasen bildende Effloreszenzen an den Hand- und Fußinnenflächen imponieren. Andere mögliche, aber eher seltene Hautveränderungen bei SpA sind das Erythema nodosum (Morbus Crohn/Colitis ulcerosa), das Pyoderma gangraenosum (Morbus Crohn), die Balanitis circinata und das Keratoderma blenorrhagicum (Morbus Reiter).

Bei den Augen ist auf das Vorliegen einer Konjunktivitis (Morbus Reiter) oder einer in der Regel einseitigen Iridozyklitis zu achten.

Krankheitsfolgen

Die z. T. erhebliche Krankheitslast bei der AS durch Schmerzen und Steifheit oft schon in jungem Alter (**Abb. 1**) (mittleres Alter bei Beginn 26 Jahre, Verhältnis Männer:Frauen etwa 2:1), meist assoziiert mit Krankheitsaktivität, Funktionsminderung und radiologisch sichtbaren Strukturveränderungen resultiert in Abwesenheit („work absenteeism“) und funktionsgeminderter Anwesenheit bei der Arbeit („work presentism“), Arbeitslosigkeit, Behinderung, Frühberentung und erhöhter Mortalität, zumindest in der Gruppe der schwerer betroffenen Patienten.

Genetische Aspekte der ankylosierenden Spondylitis

Ergebnisse aus Zwillingstudien ergaben, dass HLA-B27 zwar ein wichtiger Risikofaktor für die Manifestation der Erkrankung ist, aber auch, dass es insgesamt nur etwa 20–30% der vererbaren Krank-

► Mennell-Untersuchung

► Untersuchung nach Schober

Die Lateralbeweglichkeit der Wirbelsäule ist für kurzfristige Verlaufsuntersuchungen geeignet

► Hinterhaupt-Wand-Abstand

► Zervikale Rotation

Die Psoriasisarthritis verläuft oft asymmetrisch polyartikulär

► Daktylitis

Ophthalmologisch ist auf Konjunktivitis oder in der Regel einseitige Iridozyklitis zu achten

Tab. 8 Empfohlene diagnostische Tests bei Verdacht auf AS

Anamnestic Parameter	Entzündlicher Rückenschmerz
	Ansprechen des Rückenschmerzes auf nichtsteroidale Antirheumatika
	Familienanamnese für SpA
	Aktuelle oder frühere Iritis
	Enthesitis der Ferse
	Periphere Arthritis
	Psoriasis
	Morbus Crohn
	Colitis ulcerosa
Laborparameter	CRP
	BSG
	HLA-B27
Bildgebung	Röntgen
	Magnetresonanztomographie (MRT)
	Computertomographie (CT)

heitsprädisposition ausmacht. Einige weitere Gene im (HLA-B60; HLA-DR1, TNF- α , LMP2) und außerhalb des MHC [Cytochrom P450; eine Region auf Chromosom 2q13, welche das Gen-Cluster der Interleukin-1(IL-1)-Familie beinhaltet] kommen hinzu, andere sind noch nicht identifiziert. Nach dem Ergebnis genomweiter Analysen sind auf dem X- oder Y-Chromosom keine Suszeptibilitätsgene für SpA lokalisiert.

Genetische Varianten des *nod2-card15*-Gens (wichtigster Suszeptibilitätsfaktor für Morbus Crohn) sind generell nicht mit SpA assoziiert. Für bestimmte enteropathische Phänotypen einer SpA scheint aber eine Prädisposition vorzuliegen.

Wenn HLA-B27 doppelt vorliegt, verläuft die Erkrankung tendenziell schwerer. Das HLA-B27-Molekül kann in über 30 molekulargenetisch zu differenzierende Subtypen aufgeschlüsselt werden, die sich teilweise in nur 1 oder 2 Aminosäuren (im Bereich der Antigen bindenden Grube) vom „Mutter“-Subtyp HLA-B*2705 unterscheiden. Die in Mitteleuropa typischerweise vorkommenden Subtypen (überwiegend B*2705 und B*2702) sind eindeutig beide mit AS assoziiert. In Deutschland ist eine Subtypisierung von HLA-B27 zur Diagnostik bzw. zur Familienberatung daher nicht sinnvoll. Das in Sardinien prävalente *B2709 und das in Südostasien vorkommende B*2706 sind dagegen nicht mit AS vergesellschaftet. Die Bedeutung dieses Befunds für die Pathogenese der AS ist allerdings noch unklar.

Pathogenetische Gesichtspunkte bei der Spondyloarthritisdiagnostik

Neben klinischen Gemeinsamkeiten ist den SpA gemein, dass sie eine unterschiedlich starke Assoziation mit dem HLA-B27-Antigen haben und dass alle Formen wie Arthritis/Spondylitis bei Morbus Crohn/Colitis ulcerosa, Arthritis/Spondylitis bei Psoriasis und die reaktive Arthritis in das Vollbild der AS übergehen können – vorwiegend, wenn die Patienten HLA-B27-positiv sind.

Grundsätzlich gibt es bei den SpA, v. a. bei der AS und der PsA, sowohl osteodestructive (Erosionen) als auch osteoproliferative (Syndesmophyten, Ankylose) Veränderungen. Die Entzündung von Sehnenansätzen und die Beteiligung knöcherner Strukturen imponieren deutlicher als die Entzündung synovialer Strukturen.

► **Postinfektiöse bakterielle Persistenz** spielt wahrscheinlich bei den akuten und chronischen Formen der reaktiven Arthritis und den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (ortsständige Darmflora) pathogenetisch eine wichtige Rolle.

Diese Zusammenhänge weisen bereits auf eine zentrale Bedeutung der Interaktion zwischen Bakterien und HLA-B27 in der Pathogenese der Spondyloarthritis, hier insbesondere auch der AS, hin. Histologische und magnetresonanztomographische Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die Entzündung bei der AS v. a. am Übergang zwischen Knorpel und Knochen abspielt. In immunhistologischen Untersuchungen von betroffenen Gelenken wurden am Knorpel-Knochen-Übergang zelluläre Infiltrate gefunden, die in den Knorpel invadieren, oft mit Gefäßneubildung und Osteoklas-

Die in Mitteleuropa typischerweise vorkommenden HLA-B27-Subtypen sind eindeutig mit AS assoziiert

Bei den SpA treten sowohl osteodestructive als auch -proliferative Veränderungen auf

► **Postinfektiöse bakterielle Persistenz**

Tab. 9 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

1.	Wie ausgeprägt war Ihre Erschöpfung/Müdigkeit in der letzten Woche insgesamt?
2.	Wie ausgeprägt waren Ihre durch den Morbus Bechterew bedingten Nacken-, Rücken- oder Hüftschmerzen in der letzten Woche insgesamt?
3.	Wie ausgeprägt waren Ihre Schmerzen/Schwellungen in anderen Gelenken in der letzten Woche insgesamt?
4.	Wie ausgeprägt waren Ihre Beschwerden in berührungs- oder druckempfindlichen Körperstellen in der letzten Woche insgesamt?
5.	Wie ausgeprägt war die Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen in der letzten Woche insgesamt?
6.	Wie lange dauerte die Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen in der letzten Woche im Durchschnitt an?

tenbeteiligung. Bekannt ist auch, dass CD4+- und CD8+-T-Zellen aus dem peripheren Blut und der Gelenkflüssigkeit von AS-Patienten Knorpelantigene erkennen können.

Für die Rolle des HLA-B27-Antigens in der Pathogenese der SpA gibt es verschiedene Hypothesen. Die des arthritogenen Peptids geht davon aus, dass ein bisher nicht genau identifiziertes Peptid durch HLA-B27 dem Immunsystem präsentiert wird. Hierbei wird meist angenommen, dass bakterielle Infektionen das Immunsystem triggern und letztlich eine Immunantwort gegen ein lokales Knorpelantigen für die lokale Immunpathologie verantwortlich ist. Ein vollkommen anderer Ansatz ist, dass das HLA-B27-Molekül selbst durch strukturelle Besonderheiten pathogen wird, hierbei werden eine Fehlfaltung, Stress im endoplasmatischen Retikulum und eine Präsentation ungewöhnlicher Oberflächenantigene (HLA-B27-Homodimere) vermutet. Die exakte Rolle des HLA-B27-Antigens und von T-Zellen in diesem Prozess ist aber noch unklar und wird weiterhin untersucht.

Frühdiagnostik bei Spondyloarthritis

Die AS ist eine wichtige Differenzialdiagnose bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz. Ihr Leitsymptom und auch das der undifferenzierten SpA mit axialer Manifestation ist der entzündliche Rückenschmerz. Die Spondylitis ankylosans wird nach wie vor häufig erst 5–10 Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome diagnostiziert, oft weil das Röntgenbild in den Frühstadien keine eindeutige Sakroiliitis zeigt. Ihre Früherkennung und Diagnostik sind durch die insgesamt große Zahl von Rückenschmerzpatienten erschwert, früher außerdem noch durch die limitierten Therapieoptionen. Zur Verbesserung der Frühdiagnostik wurden inzwischen evidenzbasiert diagnostische Algorithmen entwickelt, die eine Grundlage für die Diagnosestellung bilden (■ Tab. 8). Dabei wurden der diagnostische Wert (Likelihood-Ratio) jedes Tests berechnet und die Abhängigkeit von der Prävalenz und der Prätestwahrscheinlichkeit des Vorliegens einer SpA verdeutlicht. Insbesondere die Anwendung des MRT zur Sicherung einer Sakroiliitis bei normalem oder zweifelhaftem Röntgenbild hat zur erfolgreichen Frühdiagnostik der SpA wesentlich beigetragen. Bei Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz seit weniger als 2 Jahren tragen Röntgenbild und MRT etwa gleichermassen zur Diagnosestellung bei.

Differenzialdiagnose

In der Frühphase einer SpA geht es um die Unterscheidung zu

1. allen anderen Ursachen von chronischen Rückenschmerzen (meist mechanisch) und
2. allen anderen Ursachen von nicht symmetrischer Oligoarthritis (z. B. Gicht, Lyme-Arthritis, Sarkoidose).

In späteren Phasen kann es v. a. bei der AS Probleme in der Unterscheidung zur ► **idiopathischen skelettalen Hyperostose** (DISH) geben, die durch typische Spondylophytenbildung, v. a. in der BWS, und durch konventionelle degenerative Spondylosen charakterisiert ist.

Klinische Messparameter für die AS

Zur Messung der Krankheitsaktivität wird heute v. a. der BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) benutzt (■ Tab. 9). Die Bewertung erfolgt auf einer VAS- oder NRS-Skala, Be-

Die genaue Rolle des HLA-B27-Antigens in der Pathogenese der SpA ist noch nicht geklärt

Die AS ist eine wichtige Differenzialdiagnose bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz

Bei normalem oder zweifelhaftem Röntgenbild sollte eine MRT zur Sicherung der Sakroiliitis durchgeführt werden

► **Idiopathische skelettale Hyperostose**

► Funktionsmessung

Die Computertomographie dient v. a. zur Beurteilung von strukturellen Veränderungen in den Sakroiliakalgenlenken

Tab. 10 Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)

Können Sie	
1.	Ohne Hilfe und Hilfsmittel (z. B. Strumpfanzieher) Socken oder Strümpfe anziehen?
2.	Sich ohne Hilfe von der Hüfte aus nach vorn beugen, um einen Kugelschreiber vom Boden aufzuheben?
3.	Sich ohne Hilfsmittel (z. B. Greifzange) etwas von einem hohen Regal herunternehmen?
4.	Von einem Stuhl ohne Armlehne aufstehen, ohne dabei die Hände oder eine andere Hilfe zu benutzen?
5.	Ohne Hilfe vom Boden aufstehen, wenn Sie auf dem Rücken liegen?
6.	Ohne Schmerzen 10 min stehen, ohne sich anzulehnen?
7.	Ohne Benutzung eines Geländers oder von Gehhilfen 12–15 Treppenstufen steigen, 1 Schritt/Stufe?
8.	Über die Schulter schauen, ohne den Körper zu drehen?
9.	Körperlich anstrengende Tätigkeiten verrichten (z. B. krankengymnastische Übungen, Gartenarbeit oder Sport)?
10.	Zu Hause oder bei der Arbeit den ganzen Tag aktiv sein?

Tab. 11 Bildgebende Verfahren in der Diagnostik der Spondyloarthritis

Bildgebende Methode	Entzündung	Knochenzerstörung	Knochenneubildung
Röntgen	(+)	++	+++
CT	(+)	+++	++
MRT	+++	+	+
Szintigraphie	++	–	–
Sonographie	++	++	+

reich 0–10 (bzw. 100) pro Item. Die Fragen 5 und 6 werden addiert und der Mittelwert zur Summe der anderen Werte hinzugefügt, bevor diese durch 5 geteilt wird. Der Bereich ist 0–10.

Für ► **Funktionsmessungen** wird heute v. a. der BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) benutzt (■ **Tab. 10**). Die Bewertung erfolgt auf einer VAS- oder NRS-Skala, Bereich 0–10 (bzw. 100). Die 10 Antworten werden addiert und durch 10 geteilt, der Bereich liegt zwischen 0 und 10 bzw. 100.

Bildgebung bei Spondyloarthritis

Grundsätzlich ist zwischen aktiven entzündlichen und chronischen strukturellen Veränderungen zu unterscheiden, bei Letzteren ist im Weiteren zwischen osteodestruktiven und -proliferativen Veränderungen zu differenzieren.

Bei den Spondyloarthritis besteht neben dem typischen Achsenskelettbefall oft auch eine Beteiligung der peripheren Gelenke und Sehnenansätze.

Mit der konventionellen Radiographie lassen sich nahezu alle peripheren Gelenke und die des Achsenskeletts darstellen, die knöchernen Veränderungen stehen hierbei im Vordergrund (■ **Tab. 11**).

Die Computertomographie wird in der Diagnostik der SpA nahezu ausschließlich zur Beurteilung von strukturellen Veränderungen in den Sakroiliakalgenlenken eingesetzt, hierbei ist sie für die Detektion von Erosionen besonders sensitiv (■ **Abb. 4**).

Die früher häufiger genutzte Szintigraphie wird v. a. zu Screeningzwecken verwendet, um klinisch wenig auffällige Arthritis, Enthesitis und Osteitis an verschiedenen Lokalisationen zu entdecken.

Die Magnetresonanztomographie wird zur Diagnostik von Sakroiliitis, Spondylitis, Spondylodiszitis, peripherer Arthritis und Enthesitis in frühen und aktiven Stadien verwendet.

Mit der Sonographie lassen sich entzündliche Veränderungen am peripheren Skelett (Arthritis, Enthesitis), nicht aber an der Wirbelsäule detektieren. Gut zugänglich sind:

1. Schultergelenk
2. Hüftgelenk
3. Kniegelenk
4. Finger, Zehen (Daktylitis)
5. Fersenregion (Achillessehnenansatz, Plantarfaszie) (■ **Abb. 5**)

Neben den konventionellen Röntgenverfahren hat v. a. die MRT für die Diagnostik und das Management der AS und der frühen axialen SpA Bedeutung. Während die Röntgentechnik vorwiegend zur



Abb. 5 ▲ Charakteristische periphere Manifestationen bei Spondyloarthritis, **a** Arthritis mit typischem Knochenmarködem und Enthesitis am Ansatz der **b** Achillessehne (klinisch) und **c** an der Plantarfaszie (MRT)

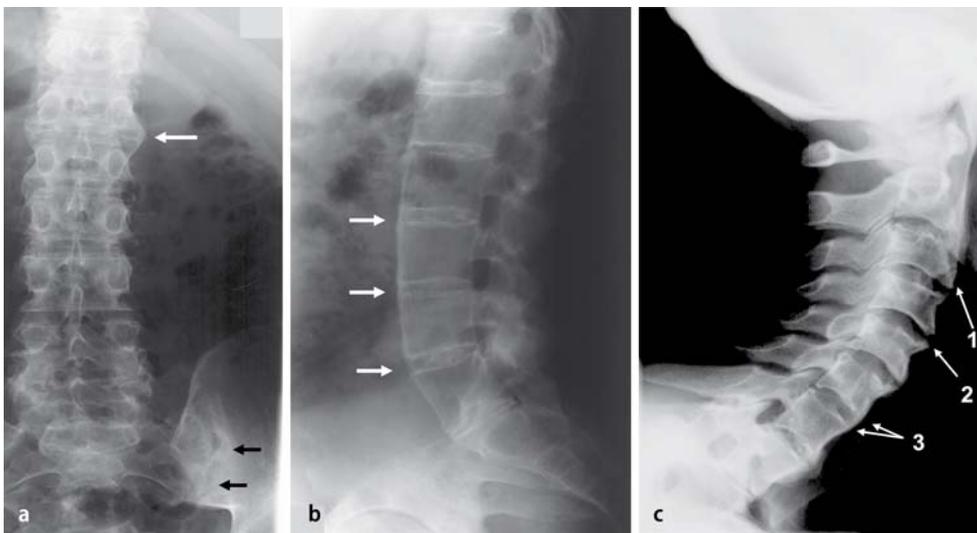


Abb. 6 ▲ Typische strukturelle Veränderungen bei Spondylitis ankylosans in **a** den Sakroiliakgelenken (*schwarze Pfeile*), **b** der Lendenwirbelsäule mit klassischen ankylosierenden Syndesmophyten (*weiße Pfeile*), **c** typischen strukturellen Veränderungen der Halswirbelsäule bei Spondylitis ankylosans mit klassischer Ankylose (3), Syndesmophyten (2) und leichter Sklerosierung (1), nach dem mSASSS (Quantifizierung chronischer Veränderungen)

Beurteilung chronischer, meist osteoproliferativer Veränderungen gut geeignet ist, ermöglicht die MRT-Technik zusätzlich den Nachweis von aktiven entzündlichen Veränderungen.

Durch die Röntgenaufnahme des Beckens werden Sakroiliak- und Hüftgelenke, durch die a.-p. Aufnahme der LWS Sakroiliakgelenke und Lendenwirbelsäule mit thorakolumbalem Übergang abgebildet (▣ **Abb. 6**). Für die Beurteilung der Wirbelsäule werden laterale Aufnahmen der 3 Segmente benötigt. Über die klinischen Symptome der Patienten hinaus bleibt das Röntgenbild der Sakroiliakgelenke die Basis für die Diagnosestellung der AS. Die Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule ist Grundlage für den Nachweis von AS-spezifischen knöchernen Veränderungen derselben wie der so genannten glänzenden Ecken (shiny corners, ► **Romanus-Läsion**) bei Spondylitis, Erosionen bei Spondylodiszitis (► **Anderson-Läsion**) sowie Syndesmophyten bzw. Ankylosen („Bambusstabwirbelsäule“ bei Befall der ganzen Wirbelsäule).

Der modifizierte Stokes-AS-Spinal-Score (mSASSS) ist die zurzeit beste Methode zur Abschätzung chronischer Veränderungen in klinischen Studien. Typische knöcherne Umgestaltungen wie ► **Syndesmophyten** stehen hierbei im Vordergrund, nur HWS und LWS werden beurteilt (▣ **Abb. 6**). Ähnlichkeit und zeitgleiches Auftreten von degenerativen Wirbelsäulenveränderungen (Spondylophyten) können differenzialdiagnostisch schwierig sein. Syndesmophyten wachsen im Vergleich typischerweise mehr horizontal.

Chronische, meist osteoproliferative Veränderungen können gut durch Röntgen erfasst werden

- **Romanus-Läsion**
- **Anderson-Läsion**

- **Syndesmophyt**

ASAS-Empfehlungen für Anti-TNF-Therapie bei AS

1. **Diagnose**
Der Patient sollte in der Regel die modifizierten New-York-Kriterien von 1984 erfüllen, d. h. dass es auch SpA-Patienten gibt, die für eine solche empfohlene Therapie in Frage kommen, die NY-Kriterien jedoch (noch) nicht erfüllen, aber die ESSG-Kriterien (uSpA).
2. **Krankheitsaktivität**
Der Patient sollte eine erhebliche Krankheitsaktivität mit einem BASDAI >4 für mindestens 4 Wochen aufweisen, und der zuständige Experte sollte von der Indikation überzeugt sein, hierbei sollten auch CRP- und MRT-Befunde zu Rate gezogen werden.
3. **Therapieversagen**
Der Patient sollte konventionelle Behandlungen versucht haben – je nach im Vordergrund stehenden Symptomen im Achsen skelett, peripherer Arthritis und Enthesitis. In jedem Fall sollten mindestens 2 NSAR in maximal tolerierter Dosis während 3 Monaten, intraartikuläre Steroide, wenn indiziert, und Sulfasalazin bei peripherer Arthritis angewendet worden sein.
4. **Monitoring: BASDAI und ASAS-Core-Set**
5. **Therapieende:** bei Patienten ohne deutliches klinisches Ansprechen (50% Verbesserung des BASDAI, mindestens 2 Teilstriche auf der Skala von 0–10)

Für die Diagnostik einer Sakroiliitis in sehr frühen Krankheitsstadien ist eine Magnetresonanztomographie indiziert, hierbei müssen allerdings T₂-Fettsättigungstechniken (wie TIRM) (▣ **Abb. 4**) oder T₁-Sequenzen nach Kontrastmittelgabe (wie Gd-DTPA) verwendet werden. Die im MRT ebenfalls gut sichtbare Wirbelsäulenentzündung kann quantifiziert werden, hierfür wurden Scoremethoden entwickelt, mit denen Verbesserungen schon 6 Wochen nach Beginn einer Anti-TNF- α -Therapie nachgewiesen wurden (▣ **Abb. 7, 8**).

Die Bildgebung bei AS ist essenziell für die Diagnose, das Management der Erkrankung, die Bestimmung der Krankheitsaktivität und auch für Messungen von strukturellen Veränderungen als Zielparame-ter, z. B. bei Medikamentenstudien. Die wichtigsten Lokalisationen von radiologischen Veränderungen bei AS sind die Sakroiliakalgelenke, die Wirbelsäule und die Hüftgelenke.

Die AS gehört zu den SpA – alle anderen zu dieser Gruppe gehörenden Entitäten, d. h. SpA bei Psoriasis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und nach urogenitalen oder enteralen Infekten sowie die undifferenzierte SpA können in eine AS übergehen bzw. zusammen mit einer solchen auftreten. Diese anamnestische Charakterisierung kann mit klinischen und radiologischen Besonderheiten bei einzelnen SpA-Patienten einhergehen.

Typische Veränderungen im konventionellen Röntgen bei Psoriasisarthritis

Das Befallsmuster und die Röntgenbefunde sind krankheitstypisch für die PsA, sie unterscheiden sich von der RA durch den häufigen Befall der Endgelenke, die Asymmetrie und den Strahlbefall bis zur Daktylitis. Obwohl es bei der PsA auch symmetrische und polyarthritische Befallsmuster gibt, ist doch meist nur ein oligo- oder monartikulärer Befall vorhanden. Am einzelnen Gelenk imponiert nicht selten ein Nebeneinander von Osteoproliferationen mit Protuberanzen und periostalem Knochenanbau und ausgeprägten Destruktionen bis hin zur Mutilation und Osteolyse. Diese für die PsA recht typischen Veränderungen finden sich nicht nur in unmittelbarer Nachbarschaft der Gelenke, sondern auch an Knochenschäften mit Verdickung und Verplumpung des gesamten Knochens. Für die Quantifizierung der Veränderungen in klinischen Studien wurden meist die für die RA entwickelten Scoremethoden eingesetzt, Modifikationen für die PsA wurden vorgeschlagen.

Krankheitsbilder und Therapie

Psoriasisarthritis (PsA)

Unter diesem Überbegriff werden alle mit Schuppenflechte assoziiert auftretenden Gelenkmanifestationen erfasst (Arthritis, Enthesitis, Daktylitis, Sakroiliitis, Spondylitis) (▣ **Abb. 3**). Er beinhaltet somit sämtliche Arthritis- und Spondylitismanifestationen bei dieser Erkrankung. Besonders häufig sind die ► **asymmetrische Oligoarthritis**, aber auch die Enthesitis und die entzündlichen Wirbelsäulenmanifestationen. Die PsA ist deshalb ein heterogenes rheumatisches Krankheitsbild, in das viele unterschiedliche Einflüsse eingehen. Die größte Subgruppe der Patienten zeigt viel Ähnlichkeit mit

Radiologische Veränderungen bei AS sind v. a. in Sakroiliakalgelenken, Wirbelsäule und Hüftgelenken zu finden

Bei PsA ist meist nur ein oligo- oder monartikulärer Befall vorhanden

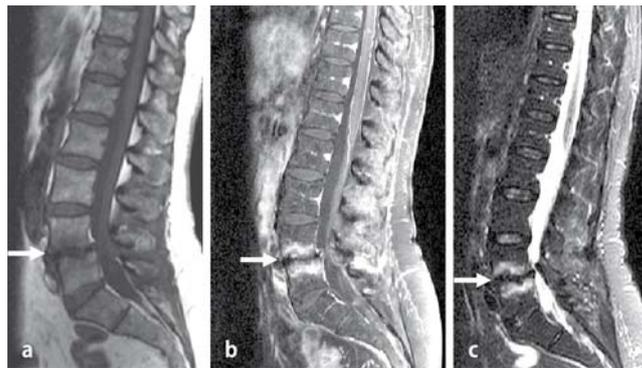
Typisch ist ein Nebeneinander von Osteoproliferationen und ausgeprägten Destruktionen im einzelnen Gelenk

► **Asymmetrische Oligoarthritis**

Abb. 7 ▶ Typische aktiv entzündliche Veränderungen in der Wirbelsäule bei Spondylitis ankylosans, dargestellt mit sensitiven MRT-Sequenzen (**a** T2-Fettsättigung, **b** TIRM-Technik) mit Spondylitis anterior (weiße Pfeile) und posterior (schwarze Pfeile)



Abb. 8 ▶ Differenzialdiagnose Wirbelsäulenentzündung: erosive Osteochondrose im MRT, **a** T1 vor Gadoliniumgabe, **b** T1 nach Gadoliniumgabe, **c** TIRM



den Spondyloarthritis (SpA), während andere eher klinische Merkmale der rheumatoiden Arthritis (RA) bzw. der Osteoarthritis aufweisen. Die Mehrzahl der Patienten mit Psoriasis und Gelenkentzündungen lässt sich dem Spektrum der SpA zuordnen. Dieses umfasst grundsätzlich nicht nur die Achsen skelettmanifestationen, sondern auch die asymmetrische Oligoarthritis, v. a. der unteren Extremitäten, Enthesitis und Daktylitis. Diese auch bei anderen SpA auftretende charakteristische Manifestation hat zu einem Vorschlag für ein hierauf basierendes Klassifikationssystem geführt, das sich aber bis jetzt nicht durchgesetzt hat.

Klinische Merkmale, die als besonders PsA-typisch gelten, sind der Strahlbefall von Gelenken und die Daktylitis sowie die osteodestruktiven und -proliferativen radiologisch erkennbaren Gelenkdestruktionen. Die Daktylitis, der asymmetrische Befall von Gelenken und die Enthesitis treten mehr oder minder ausgeprägt auch bei anderen SpA auf, die beiden Letzteren sind Teil von SpA-Klassifikationskriterien. Bei Patienten ohne jeden Hautbefall werden die Merkmale periphere Osteoproliferation, Strahlbefall und Daktylitis von Rheumatologen klassisch als „▶ **Psoriasisarthritis sine psoriase**“ diagnostiziert.

Die Schuppenflechte ist mit einer Prävalenz von etwa 2–3% eine sehr häufige entzündliche Hauterkrankung. Sie hat verschiedene dermatologische Erscheinungsformen, die wichtigste und häufigste ist die Psoriasis vulgaris. Für den Rheumatologen ist darüber hinaus v. a. die ▶ **Pustolosis palmaris et plantaris** differenzialdiagnostisch von Bedeutung. Die Hautmanifestationen gehen dem Gelenkbefall meist voraus (etwa 75%), seltener ist dieser zuerst vorhanden (10%) oder tritt gleichzeitig auf (15%). Der Nagelbefall gilt als typisch für Patienten mit PsA, da er bei Gelenkmanifestationen doppelt so häufig auftritt (etwa 80% vs. 40%).

Für die PsA sind historisch verschiedene Klassifikationskriterien vorgeschlagen worden, die ersten und die neuesten werden zur Verdeutlichung der Problematik kurz vorgestellt. Die Definition

PsA kann Ähnlichkeiten zur SpA oder auch zur RA zeigen

PsA-typisch sind Strahlbefall von Gelenken, Daktylitis sowie osteodestruktive und -proliferative Gelenkdestruktionen

▶ **Psoriasisarthritis sine psoriase**

▶ **Pustolosis palmaris et plantaris**

Tab. 12 Subtypen von Psoriasisarthritis nach Moll u. Wright [15]

Subtyp	Häufigkeit [%]
Polyarthritis (z. T. wie RA)	20–30
Asymmetrische Oligoarthritis (SpA)	30–50
Mit Achsenskelettbefall (SpA)	15–25
Distale IP-betonte Arthritis	10–15
Arthritis mutilans	3–5

von Domänen und klinischen Outcomeparametern für die PsA ist in den letzten Jahren zunehmend beachtet worden, da es verschiedene effektive neue Therapieformen gibt, v. a. die gegen TNF- α gerichteten Biologika.

Bei der Betrachtung von klinischen Outcomes ist nicht nur bei rheumatischen Erkrankungen grundsätzlich zwischen klinischen Zeichen und Symptomen, Funktion und Struktur zu unterscheiden. Im Fall der PsA kommen noch die Haut- und Nagelmanifestationen dazu, die das klinische Bild mehr oder minder stark beeinflussen und den Patienten z. T. erheblich beeinträchtigen können.

So heterogen wie die Erkrankung sind naturgemäß die bisher bekannten und verwendeten Outcomeparameter für die PsA. Vor allem das Ausmaß und die Intensität des peripheren Gelenk- und Sehnenansatzbefalls und der Wirbelsäulenbeteiligung sind prognostisch von Bedeutung. Hinzu kommen Parameter, die Einschränkungen von Funktion, Lebensqualität und Arbeit betreffen.

Klassifikation. Hierfür wurden zuerst 1973 Kriterien von Moll u. Wright [15] vorgeschlagen (■ **Tab. 12**). Neben verschiedenen anderen Vorschlägen in der Zwischenzeit gab es in den letzten Jahren eine internationale Initiative CASPAR, deren Ergebnisse auf dem EULAR 2005 vorgestellt wurden (■ **Tab. 5**) [21]. Hierbei wurden zum ersten Mal systematisch erhobene Patientendaten in Kombination mit internationalen Expertenmeinungen zugrunde gelegt.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Sie sind durch rezidivierende schubweise Entzündungen des Gastrointestinaltrakts gekennzeichnet. Als extraintestinale Manifestationen können Keratokonjunktivitis, Arthritis, Erythema nodosum oder Pyoderma gangraenosum auftreten.

Eine genetische Prädisposition, Ernährungs- und Umweltfaktoren, intestinale Keime, psychischer Stress und eine Störung der Permeabilität des Dünndarms sind schon lange als wichtige Faktoren bei der Pathogenese bekannt. Als gemeinsame Endstrecke wurde eine Störung des Immunsystems mit überschießender entzündlicher Reaktion unter Beteiligung von T-Zellen und proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α erkannt.

Die Entdeckung von Mutationen des ► **nod2-Gens** bei einem Teil der Patienten mit ► **Morbus Crohn** hat die Forschung nach den molekularen Ursachen entscheidend voran gebracht. NOD2 gehört zu einer Gruppe von intrazellulären Rezeptoren, die als Sensoren für mikrobielle Bestandteile – NOD2 für Muramyl-dipeptid – fungieren. Es ist dadurch ein wichtiger Bestandteil des angeborenen Immunsystems. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass zumindest bei einem Teil der Patienten eine Störung der Bildung von Defensinen, körpereigenen antimikrobiellen Peptiden, vorliegt. Ob beide Mechanismen miteinander zu vereinbaren sind, bleibt abzuwarten. Wahrscheinlich sind noch eine Reihe weiterer genetisch determinierter Störungen des Immunsystems von Bedeutung (z. B. Polymorphismen im Bereich der Toll-like-Rezeptoren), die letztlich alle zu gleichen oder ähnlichen Störungen der Abwehr luminaler Bakterien, einer Durchbrechung der intestinalen Barrierefunktion und zur klinischen Manifestation als Morbus Crohn oder ► **Colitis ulcerosa** führen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch noch Fokus intensiver Forschung.

Trotz vieler Fortschritte bleibt die Therapie schwierig. Der Hauptangriffspunkt ist weiterhin die Modulation des Immunsystems. In erster Instanz sind Mesalazin und insbesondere Kortikosteroide zu nennen. Bei steroidabhängigen oder steroidrefraktären Verläufen ist die immunsuppressive Therapie Mittel der Wahl. Immunmodulatoren wie der chimäre Antikörper gegen TNF- α Infliximab oder der humanisierte Antikörper Adalimumab sind eher als Reservemittel zu betrachten. Die bakterielle Flora oder die Immunabwehr können durch *E. coli* Nissle oder *Trichuris suis* beeinflusst werden. Weitere Optionen sind für die Zukunft zu erwarten.

Für das Outcome der PsA sind v. a. der periphere Gelenk- und Sehnenansatzbefall sowie die Wirbelsäulenbeteiligung entscheidend

Rezidivierende schubweise Entzündungen des Gastrointestinaltrakts sind für CED typisch

Den CED liegt eine Störung des Immunsystems mit überschießender entzündlicher Reaktion zugrunde

- **nod2-Gen**
- **Morbus Crohn**

Bei einem Teil der CED-Patienten ist die Bildung von Defensinen, körpereigenen antimikrobiellen Peptiden, gestört

- **Colitis ulcerosa**

Die Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist schwierig

Reaktive Arthritis/SpA bei CED

Die klinischen rheumatologischen Manifestationen bei reaktiver Arthritis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sind ähnlich und entsprechen der Symptomatik der Gesamtgruppe der SpA:

- Asymmetrische Arthritis mit Bevorzugung der unteren Extremitäten,
- Enthesitis und
- entzündlicher Rückenschmerz.

HLA-B27-positive Patienten haben im Vergleich zu HLA-B27-negativen Patienten eher einen chronischen Verlauf. Zur Diagnose der reaktiven Arthritis sind eine Kombination klinischer Parameter, direkter und indirekter Nachweis von vorausgegangenen Infektionen und in geringerem Maß der Nachweis des HLA-B27 erforderlich. Die alleinige Serologie dagegen hat einen begrenzten Stellenwert.

Eindeutige Daten, dass eine Langzeitantibiose den chronischen Verlauf der reaktiven Arthritis günstig beeinflussen kann, fehlen noch. Bei der Nachbeobachtung einer Kohorte, die über 3 Monate mit ► **Ciprofloxacin** behandelt worden war, ergaben sich aber 4–7 Jahre später Vorteile einer antibiotischen Therapie, die so behandelten Patienten hatten weniger häufig chronische Beschwerden entwickelt. Bei therapierefraktären Fällen von schwerer ReA kommt eine Therapie mit Prednisolon oder auch mit TNF- α -Blockern in Frage. Letztere sind auch bei den peripheren und axialen Manifestationen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen effektiv (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa). Bei diesen Patienten sollte ein therapeutisches Konzept auch immer eine effektive Behandlung der Darmläsionen mit einbeziehen. Die oft klinisch dem Spektrum der SpA zuzuordnenden Gelenkschmerzen und -entzündungen sprechen häufig gut auf ► **Kortikosteroide** an, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind oft schlecht verträglich bzw. führen zu Rezidiven der Darmerkrankung. Neuere Daten sprechen dafür, dass COX-II-selektive im Vergleich zu nichtselektiven NSAR nicht zu einer Verschlechterung der Darmentzündung führen. Für eine Therapie der Gelenkmanifestationen mit DMARD wie Sulfasalazin gibt es positive Fallberichte, aber keine Evidenz.

Undifferenzierte Spondyloarthritis (uSpA)

Sie ist neben der AS und der PsA der häufigste SpA-Subtyp. Bei einer SpA-Prävalenz zwischen 0,7% und 2,0% liegt die Häufigkeit der uSpA bei etwa 0,3%. Unsere Kenntnis über sie ist wie bei der frühen AS bislang begrenzt. Die klinisch bedeutendsten Merkmale sind der entzündliche Rückenschmerz (s. oben), die periphere Arthritis und, weniger häufig, die Enthesitis. Extraartikuläre Manifestationen sind bei uSpA weniger häufig als bei anderen SpA-Subtypen. Ungefähr 60% der uSpA-Patienten entwickeln im weiteren Verlauf eine definitive AS. Strukturelle Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken sind ein prognostischer Faktor für Krankheitsprogression.

Es gibt nur sehr wenige Therapiestudien zur uSpA. Kürzlich ergaben sich bei der größten bisher durchgeführten Studie leichte Vorteile für das DMARD Sulfasalazin bei uSpA-Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz ohne periphere Arthritis. In 2 Pilotstudien fanden sich zudem deutliche Hinweise für einen Vorteil der TNF-Blocker Infliximab und Etanercept hinsichtlich Zeichen und Symptomen von uSpA, eine Studie zu Adalimumab läuft derzeit.

Bisher fehlen prospektive Studien mit dem Ziel, das Risiko des Fortschreitens der SpA zu einer definitiven AS, d. h. zu mehr strukturellen Schäden, zu vermindern.

Ankylosierende Spondylitis

Zu den Empfehlungen der ASAS/EULAR zum Management der Erkrankung s. Infobox „ASAS/EULAR-Management-Empfehlungen für AS“ und „ASAS-Empfehlungen für Anti-TNF-Therapie bei AS“.

Grundsätzlich ist bei der Behandlung wichtig, dass die involvierten Gesundheitsberufe über den relativen Nutzen und das Risiko der verschiedenen Therapiemodalitäten informiert und in der Lage sind, die wirksamsten und sichersten Behandlungsstrategien zu identifizieren und individuell auf die Patienten anzuwenden. Um die damit verbundenen Fragestellungen mit vernünftiger Sicherheit beurteilen zu können, werden zunehmend die Mittel der evidenzbasierten Medizin (EbM) eingesetzt.

► Ciprofloxacin

Bei therapierefraktären Fällen kommen Prednisolon oder TNF- α -Blocker in Frage

► Kortikosteroide

Extraartikuläre Manifestationen sind bei uSpA weniger häufig als bei anderen SpA-Subtypen

ASAS/EULAR-Management-Empfehlungen für AS

1. Die Behandlung von Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS) sollte sich grundsätzlich orientieren an:
 - a) Aktuellen Krankheitsmanifestationen (Wirbelsäule, periphere Gelenke, Sehnenansätze, extraartikuläre Manifestationen)
 - b) Schwere und Ausprägung der aktuellen Symptome und klinischen Befunde sowie prognostischen Faktoren
 - c) Krankheitsaktivität/Entzündungsaktivität
 - I.Schmerz
 - II.Funktion, Behinderung
 - III.Strukturelle Schäden (Röntgenprogression), Hüftgelenkbeteiligung, Wirbelsäulendeformitäten
 - d) Allgemeinem klinischem Zustand (Alter, Geschlecht, Komorbidität, Begleitmedikation)
 - e) Wünschen und Erwartungen des Patienten
2. Die Überwachung der Krankheitsaktivität von Patienten mit AS sollte einschließen:
 - a) Anamnese (einschließlich Fragebögen)
 - b) Klinische Parameter
 - c) Laboruntersuchungen
 - d) Bildgebung

in Abhängigkeit vom aktuellen klinischen Bild des Patienten sowie auf Grundlage des ASAS-Core-Sets. Die Häufigkeit der Untersuchungen wird auf individueller Basis gewählt in Abhängigkeit:

- von Symptomen
 - vom allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten und
 - von der Medikation.
3. Das optimale Management der AS erfordert in der Regel eine Kombination von nichtpharmakologischen und pharmakologischen Therapiemaßnahmen.
 4. Die nichtpharmakologische Therapie der AS sollte Patientenschulung und regelmäßige Bewegungsübungen beinhalten. Die physikalische Therapie kann individuell oder besser in Gruppen stattfinden. Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen sind hilfreich.
 5. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind Medikamente der ersten Wahl für AS-Patienten mit Schmerzen und Steifheit. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen sollten nichtselektive NSAR in Kombination mit einem Magenschutzmittel oder Coxibe angewandt werden. Das kardiovaskuläre Risikoprofil ist bei der Anwendung und der Auswahl der NSAR zu berücksichtigen.
 6. Schmerzmittel wie Paracetamol oder Opioide können für Patienten, bei denen NSAR nicht oder nicht ausreichend wirksam bzw. kontraindiziert oder nicht verträglich sind, eingesetzt werden.
 7. Kortikosteroidinjektionen in im Rahmen der AS entzündeten Regionen des muskuloskelettalen Systems sollten bei der Therapieplanung in Betracht gezogen werden. Die systemische Anwendung von Glukokortikoiden bei Patienten mit Wirbelsäulenbefall ist nicht durch Evidenz gestützt.
 8. Für die Wirksamkeit von Basistherapeutika (DMARD), einschließlich Sulfasalazin und Methotrexat, in der Therapie von AS-assoziierten Achsenkelettsymptomen gibt es keine Evidenz. Bei AS-Patienten mit peripherer Arthritis kann eine Behandlung mit Sulfasalazin in Betracht gezogen werden.
 9. Eine Behandlung mit TNF-Blockern sollte bei Patienten durchgeführt werden, die trotz konventioneller Therapie eine persistierend hohe Erkrankungsaktivität aufweisen. Hierfür wird eine Orientierung an den ASAS-Empfehlungen vorgeschlagen [9, 21]. Bei AS-Patienten mit axialer Beteiligung ist vor oder während einer Therapie mit Anti-TNF-Präparaten eine Behandlung mit DMARD nicht zwingend erforderlich.
 10. Ein Hüftgelenkersatz sollte bei Patienten mit therapierefraktären Hüftschmerzen und eindeutigen radiologischen Zeichen eines Hüftgelenkschadens, unabhängig vom Patientenalter, in Erwägung gezogen und ggf. empfohlen werden.

Wirbelsäulenoperationen wie Korrekturosteotomie oder Stabilisierungsoperationen sind für ausgewählte AS-Patienten geeignet.

Evidenzbasierte Medizin bedeutet die optimale Integration von individueller klinischer Expertise mit der verfügbaren „besten klinischen Evidenz“

Sicherheit und Toxizität von Medikamenten können am ehesten in Beobachtungsstudien erfasst werden

► **Bevölkerungsstudien**

Diese zielt auf die Schaffung der nach wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten besten aktuellen Evidenz für die Entscheidungsfindung hinsichtlich der Versorgung von Patienten mit einer bestimmten Erkrankung. Die Praxis der evidenzbasierten Medizin bedeutet die optimale Integration von individueller klinischer Expertise mit der verfügbaren „besten klinischen Evidenz“, die durch systematische Evidenzsuche in (möglichst der ganzen verfügbaren) Literatur erreicht wird. Was letztlich mit „bester Evidenz“ gemeint ist, hängt gradlinig von der klinischen Fragestellung ab. Allgemein wird die Wirksamkeit einer Behandlung am besten durch randomisierte kontrollierte klinische Studien bzw. Metaanalysen derselben beschrieben. Die Sicherheit bzw. Toxizität von Medikamenten werden dagegen am ehesten in Beobachtungsstudien erfasst. Schlussendlich wird die Häufigkeit von Erkrankungen am besten in ► **Bevölkerungsstudien** gemessen.

Grundsätzlich kann jedoch nicht oft genug betont werden, dass es letztlich in der Verantwortung des zuständigen Kliniklers liegt, die vorliegende Evidenz auf den individuellen Patienten zuzuschneiden und die adäquate therapeutische Intervention der aktuellen Krankheitsmanifestation, der Intensität der Symptomatik und dem Gesamtkrankheitsbild, aber auch ggf. den Erwartungen und Vorstellungen des Patienten anzupassen.

Physikalische Therapie und Übungsbehandlungen

Physiotherapie und regelmäßige Bewegungsübungen stellen neben der parallelen medikamentösen Therapie mit NSAR traditionell die wesentliche Säule in den Behandlungskonzepten der AS dar. Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit und Schmerzabnahme sind möglich. Die erreichte Funktionsverbesserung kann durch eine dauerhafte gering intensive Behandlung, bei der weniger als 2 Visiten durch den Physiotherapeuten in 4 Monaten erforderlich waren, aufrecht erhalten werden. Für das allgemeine Gesundheitsgefühl der Patienten sind Gruppenübungen mit physikalischer Therapie oft besser als Individualtherapie. Eine 3-wöchige Rehabilitationsmaßnahme in einem speziellen Kurort (Heilstollen, Radontherapie), gefolgt von wöchentlichen ► **Gruppenphysiotherapiesitzungen** über 9 Monate, verbessert Schmerzen und Allgemeinbefinden von AS-Patienten deutlich und anhaltend. Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) hat keine Kurzwirksamkeit hinsichtlich Schmerzen bei AS. Mit passiven Stretchübungen kann die Beweglichkeit der Hüftgelenke verbessert werden. Eine Ganzkörperkältetherapie ist für die Schmerzen von AS-Patienten nicht effektiv.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Sie stellen die einzige Medikamentengruppe neben den TNF- α -Blockern dar, für die eine eindeutige Wirkung sowohl für die axialen als auch für die peripheren Manifestationen der AS nachgewiesen wurde. Einige Daten sprechen sogar dafür, dass die axialen Manifestationen etwas besser als die peripheren auf eine NSAR-Behandlung ansprechen. Es ist weiterhin eine wichtige Frage, ob Patienten mit aktiver AS kontinuierlich mit NSAR oder nur bei Bedarf behandelt werden sollten. Die ausgesprochen gute Effektivität der Substanzgruppe spricht dafür, dass die vollständige Beschwerdefreiheit das Ziel sein sollte. Einige Daten lassen sogar annehmen, dass durch eine kontinuierliche Therapie die radiologische Progression bei AS reduziert werden kann. Eine Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika sollte ausgereizt sein, bevor die Indikation für eine Therapie mit TNF- α -Blockern gestellt wird.

Inwieweit die COX-II-selektiven NSAR einen wesentlichen Vorteil in der Behandlung gegenüber den nichtselektiven NSAR haben, muss abgewartet werden. Bei der Entscheidung für ein bestimmtes NSAR sollten das gastrointestinale und kardiovaskuläre Risikoprofil des zu behandelnden Patienten mit einbezogen werden. Es sollten mehrere NSAR in der Behandlung getestet werden, bevor eine Refraktärität gegenüber einer solchen Therapie festgestellt wird.

Krankheitsmodulierende Therapie (DMARD)

Der entzündliche Rückenschmerz bei der AS spricht typischerweise gut bis sehr gut auf NSAR an, weshalb diese Medikamentengruppe als Therapie der 1. Wahl gilt. Anhand verschiedener Erhebungen, u. a. aufgrund von Daten aus der deutschen Inzeptionskohorte für Spondyloarthritiden (GESPIC) ist jedoch bekannt, dass nur etwa die Hälfte aller AS-Patienten ausreichend mit NSAR behandelbar sind, die anderen haben zusätzlichen medikamentösen Therapiebedarf.

Ältere DMARD wie Sulfasalazin oder MTX sind in der Therapie der peripheren Arthritis effektiv, wobei die besten Daten diesbezüglich zum Sulfasalazin vorliegen. Bisher wurde keine wesentliche Effektivität von Sulfasalazin oder MTX auf die axiale Symptomatik berichtet (entzündlicher Rückenschmerz aufgrund von Spondylitis und Sakroiliitis). Eine systematische Metaanalyse fand für Sulfasalazin lediglich eine Verbesserung der BSG und der Morgensteifigkeit, jedoch keine anderen axialen Effekte. MTX wurde in der Vergangenheit bei AS in eher niedrigen Dosierungen von 7,5–12,5 mg untersucht, was Anlass zu erneuten Untersuchungen in einer adäquat hohen Dosis von 20 mg war. Auch in dieser kürzlich durchgeführten offenen Studie an 20 aktiven AS-Patienten zeigte MTX (20 mg s. c. wöchentlich) keinen messbaren Effekt auf die axiale Symptomatik.

Im letzten Jahr wurden 2 Studien zu ► **Leflunomid** bei aktiver AS publiziert, eine offene an 20 und eine plazebokontrollierte an 40 Patienten. In beiden war unter Leflunomid keine Verbesserung der

Die erreichte Funktionsverbesserung kann durch dauerhafte gering intensive Behandlung aufrecht erhalten werden

► Gruppenphysiotherapiesitzungen

Nur TNF- α -Blocker und NSAR wirken eindeutig sowohl bei den axialen als auch den peripheren Manifestationen der AS

Gastrointestinales und kardiovaskuläres Risikoprofil sind für die NSAR-Wahl zu berücksichtigen

Sulfasalazin verbessert die BSG und die Morgensteifigkeit, hat jedoch keine anderen axialen Effekte

► Leflunomid

Für die klassischen DMARD fand sich bisher nur eine Wirkung auf die periphere Arthritis bei AS, nicht auf das Achsenskelett

- ▶ **Infliximab**
- ▶ **Etanercept**
- ▶ **Adalimumab**

Patienten mit initial hohen CRP-Werten sprechen tendenziell besser auf eine Anti-TNF-Therapie an

- ▶ **Sekundäre Koxarthrose**

- ▶ **Atlanto-axiale Dislokation**

axialen Symptomatik zu verzeichnen, evtl. ist es aber in der Therapie der peripheren Arthritis effektiv, da es in der offenen Studie zu einer signifikanten Verbesserung kam.

Anhand der vorliegenden Daten scheinen daher die klassischen DMARD wie Sulfasalazin, MTX und Leflunomid allenfalls eine periphere Arthritis bei AS zu verbessern, jedoch keine Wirkung auf das Achsenskelett zu haben, sodass bei aktiver Spondylitis und/oder Sakroiliitis und nicht ausreichendem Ansprechen auf NSAR derzeit lediglich die TNF-Blocker in Frage kommen. Zudem ergab eine große französische Studie im letzten Jahr für MTX keine überzeugenden synergistischen Effekte in der Kombination mit TNF-Blockern.

Biologika

Schon vor Jahren wurde TNF- α auf mRNA- und Proteinebene in Biopsien aus entzündeten Sakroiliakgelenken nachgewiesen. Für alle 3 derzeit verfügbaren TNF-Blocker (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) ist eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit AS und anderen SpA wie PsA in kontrollierten randomisierten Studien nachgewiesen, die SpA sprechen insgesamt sogar besser an als die RA. Für die uSpA, die SpA bei CED und die ReSpA gibt es kleine positive offene Studien. Die Ansprechraten liegen z. T. bei >80%. Langzeitstudien bei der AS liegen v. a. für ▶ **Infliximab** (5 mg/kg alle 6 Wochen vor) über bis zu 5 Jahre vor, bei ▶ **Etanercept** beträgt die Erfahrung inzwischen nahezu 4 Jahre, für ▶ **Adalimumab** demnächst 2 Jahre. Ein Absetzen der Anti-TNF-Therapie führt bei fast allen Patienten innerhalb von Wochen bis Monaten zum Rezidiv. Ein Wiederbeginn scheint aber ohne wesentliche Probleme möglich zu sein. Eine zusätzliche Gabe von Methotrexat bringt bei der AS, im Gegensatz zur RA, keine deutlichen Vorteile, zumindest nicht bei im Vordergrund stehender Achsenskelettbeteiligung.

Die Wirksamkeit der TNF-Antagonisten lässt sich auch in laborchemischen und magnetresonanztomographischen Verlaufsuntersuchungen nachweisen. Die Biomarker

- C-reaktives Protein (CRP),
- Interleukin-6,
- VEGF („vascular endothelial growth factor“) und
- Metalloproteinase(MMP)-3

verändern sich unter Anti-TNF-Therapie in Korrelation zum Rückgang der Entzündung. Eine sichere klinische Bedeutung hat das bisher nicht, Patienten mit initial hohen CRP-Werten sprechen aber tendenziell besser auf diese Therapie an. Dies gilt auch für Patienten mit kurzer Krankheitsdauer und wenig Strukturschäden.

Mittels MRT (STIR-Technik, Kontrastmittel) lässt sich die Wirbelsäulenzündung gut darstellen, unter Anti-TNF-Therapie kommt es zu einem Rückgang der Entzündung von im Mittel etwa 80%. Nach 6 Monaten ist diese Reduktion deutlicher ausgeprägt als nach 6 Wochen.

Für die Initiierung der Anti-TNF-Therapie liegen Empfehlungen der ASAS vor, die kürzlich erneut bestätigt wurden (s. Infobox „ASAS-Empfehlungen für Anti-TNF-Therapie bei AS“). Diese Vorschläge sind auch durch die neuen ASAS/EULAR Empfehlungen (s. Infobox „ASAS/EULAR-Management-Empfehlungen für AS“) [21] eindeutig gestützt worden.

Für andere Biologika liegen nur begrenzte Erfahrungen bei den SpA vor, Anakinra war in 2 offenen Studien bei AS nicht oder nur wenig wirksam.

Operative Therapie

Die Hüftgelenke sind bei etwa 20% der Patienten mit AS entzündlich betroffen. Je nach Ausmaß kommt es früher oder später zur ▶ **sekundären Koxarthrose**, die mit starken Schmerzen und erheblichen Behinderungen einhergehen kann. Sie ist in der Regel nur mit einer endoprothetischen Versorgung, auch bereits in frühen Krankheitsstadien, zu behandeln.

AS-Patienten, die aufgrund ihrer Wirbelsäulendeformität durch die Hyperkyphosierung die Fähigkeit zur horizontalen Sicht verloren haben, kommen für eine Aufrichtungsoperation mit Osteotomie in Frage.

Die ▶ **atlanto-axiale Dislokation** kommt seltener vor als bei der rheumatoiden Arthritis, führt aber ebenfalls meist zum Einsatz operativer Stabilisierungsmaßnahmen. Dies trifft auch auf Notfallsituationen, z. B. bei Frakturen der Wirbelsäule, meist osteoporosebedingt, zu. Spezielle operative Techniken stehen inzwischen auch für die Therapie des Cauda-equina-Syndroms zur Verfügung.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. J. Braun

Rheumazentrum Ruhrgebiet, St.-Josefs-Krankenhaus, Ruhr-Universität Bochum
Landgrafenstraße 15, 44652 Herne
J.Braun@rheumazentrum-ruhrgebiet.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

- Baraliakos X, Listing J, Brandt J et al. (2005) Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 7: R439–R444
- Bollow M, Fischer T, Reisschauer H et al. (2000) Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis – cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 59: 135–140
- Brandt J, Listing J, Haibel H et al. (2005) Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 44: 342–348
- Braun J, Bollow M, Eggens U et al. (1994) Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 37: 1039–1045
- Braun J, Bollow M, Neure L et al. (1995) Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 38: 499–505
- Braun J, Bollow M, Remlinger G et al. (1998) Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 41: 58–67
- Braun J, Bollow M, Sieper J (1998) Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 24: 697–735
- Braun J, Brandt J, Listing J et al. (2002) Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 359: 1187–1193
- Braun J, Davis J, Dougados M et al. (2006) First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65: 316–320
- Braun J, Landewe R, Hermann KG et al. (2006) Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 54: 1646–1652
- Brown MA, Wordsworth BP, Reveille JD (2006) Genetics of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 6 [Suppl 28] 20: S43–49
- Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R et al. (1991) The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 34: 1218–1227
- Lopez-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK et al. (1995) HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations. *Tissue Antigens* 45: 169–176
- McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P et al. (1998) Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 41: 694–700
- Moll JM, Wright V (1973) Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 3: 55–78
- Rudwaleit M, Van der Heijde D, Khan MA et al. (2004) How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 63: 535–543
- Rudwaleit M, Metter A, Listing J et al. (2006) Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 54: 569–578
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 27: 361–368
- Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A (1984) The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 27: 241–249
- Zochling J, Brandt J, Braun J (2005) The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology* 44: 1483–1491
- Zochling J, Van der Heijde D, Burgos-Vargas R et al. (2006) ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65: 442–452

Bitte beachten Sie:

Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**

Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.

Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Fragen zur Zertifizierung

Ein 25-jähriger Mann präsentiert sich mit den klinischen Symptomen des entzündlichen Rückenschmerzes. Die Frage, ob eine akute Entzündung in den Sakroiliakalgelenken oder der Wirbelsäule als Ursache der Symptomatik vorliegt, kann mit welchem bildgebendem Verfahren beantwortet werden?

- Konventionelle Röntgenaufnahme.
- Computertomographie.
- MRT (nur T1-Wichtung ohne Kontrastmittelgabe).
- MRT (TIRM-Technik).
- Ultraschall.

Wie viel Prozent der Patienten mit ankylosierender Spondylitis sind HLA-B27-positiv?

- 30%.
- 50%.
- 70%.
- 90–95%.
- 100%.

Eine 30-jährige Patientin präsentiert sich mit chronischem Rückenschmerz seit 1 Jahr. Welche der folgenden Symptome sind charakteristisch für den so genannten entzündlichen Rückenschmerz und erfordern eine weitere Abklärung, ob eine Spondyloarthritis vorliegt?

- Morgensteifigkeit von 10 min.
- Morgensteifigkeit von >30 min und Besserung bei Bewegung.
- Akuter Beginn der Schmerzsymptomatik.
- Abendliche Verschlimmerung der Beschwerden.
- Nachtschweiß.

Bei einem 30-jährigen männlichen Patienten mit chronischem Rückenschmerz muss beim Vorliegen von welchen weiteren Symptomen/Parametern differenzialdiagnostisch an eine Spondyloarthritis als Ursache des Rückenschmerzes gedacht werden?

- Der Patient hat in den letzten 2 Jahren 3-mal an einer einseitigen Iritis (Uveitis anterior) gelitten.
- Es liegt eine Kreatininerhöhung von 1,5 mg/dl vor.
- Der Patient hat eine symmetrische Arthritis der kleinen Fingergelenke.
- Der Patient gibt anamnestisch eine Pleuritis an.
- Der Patient ist bereits einmal an der Bandscheibe operiert worden.

Für die Diagnose einer ankylosierenden Spondylitis entsprechend den modifizierten New-York-Kriterien müssen welche der folgenden Parameter in der Bildgebung nachweisbar sein?

- Aktive Entzündung der Sakroiliakalgelenke im MRT.
- Mindestens ein Syndesmophyt in der Wirbelsäule (Röntgen).
- Nachweis einer Sakroiliitis in der Szintigraphie.
- Eine vollständige Ankylose der Sakroiliakalgelenke im CT.
- Grad II einer Sakroiliitis bilateral oder Grad III oder IV unilateral (Röntgen).

An welchen Stellen spielt sich die primäre Immunpathologie bei der ankylosierenden Spondylitis typischerweise ab?

- In der Synovia.
- Am Übergang zwischen Knorpel und Knochen in der Wirbelsäule und Becken.
- In der Niere.
- In der Mukosa des terminalen Ileums.
- In den Sehnscheiden.

Wie hoch ist das Risiko, dass die Kinder eines HLA-B27-positiven Patienten mit einer ankylosierenden Spondylitis auch an dieser erkranken?

- Das ist nicht bekannt.
- Es besteht kein erhöhtes Risiko.
- Das Risiko beträgt etwa 20% bei den HLA-B27-positiven Kindern, ist jedoch bei den HLA-B27-negativen Kindern sehr gering.
- Das Risiko für alle Kinder unabhängig vom HLA-B27-Status beträgt 20%.
- Das Risiko beträgt 50%.

Welche Antwort zur Genetik bzw. Vererbung der ankylosierenden Spondylitis (AS) ist richtig?

- HLA-B27 ist für etwa 70% der „genetischen Last“ bei der Erblichkeit der AS verantwortlich.
- Eine molekulargenetische HLA-B27-Subtypisierung (z. B. HLA-B*2705) ist bei mitteleuropäischen HLA-B27-positiven Menschen mit Rückenschmerzen routinemäßig sinnvoll.

- An AS erkrankte Frauen weisen ein höheres Risiko auf, die Erkrankung auf ihre Kinder zu übertragen, als an AS erkrankte Männer.
- Ein wichtiges Suszeptibilitätsgen für die AS liegt auf dem Y-Chromosom.
- Ein wichtiges Suszeptibilitätsgen für die AS liegt auf dem X-Chromosom.

Wie viel Prozent der Patienten mit ankylosierender Spondylitis sprechen gut auf eine NSAR-Therapie an?

- 95%.
- 70%.
- 50%.
- 25%.
- 10%.

Welche der folgenden Antworten zu DMARD bei der AS ist richtig?

- MTX sollte Sulfasalazin bei der Therapie der peripheren Arthritis bei AS vorgezogen werden.
- Für Anakinra wurde eine Wirksamkeit bei peripherer Entthesitis bei AS nachgewiesen.
- Eine sichere Wirkung von Sulfasalazin, MTX oder Leflunomid auf das Achsen skelett von AS-Patienten ist nicht belegt.
- Bei AS sollte eine Anti-TNF-Therapie immer in Kombination mit MTX oder Leflunomid erfolgen
- Vor Therapiebeginn mit Sulfasalazin muss grundsätzlich eine latente Tuberkulose ausgeschlossen werden.



Mitmachen, weiterbilden und CME-Punkte sichern durch die Beantwortung der Fragen im Internet unter **CME.springer.de**