

J. Braun
J. Sieper

Inzeptionskohorte für Spondylarthropathien

Inception cohort of early spondyloarthropathies

Zusammenfassung Die Spondylarthropathien (SpA) gehören zu den wichtigsten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen – nicht zuletzt, weil häufig Patienten jüngeren Lebensalters betroffen sind. Durch die vielen klinischen Gemeinsamkeiten und die hochgradige Assoziation mit HLA B27 zählen die ankylosierende Spondylitis, die undifferenzierte Spondylarthropathie und die reaktive Arthritis zu den Prototypen der SpA. Trotz der relativ hohen Prävalenz dieser Erkrankungen gibt es große Defizite in Frühdiagnostik und -therapie. Dies trifft auch auf den Wissensstands über Verlauf, prognostische Faktoren und sozioökonomische Bedeutung dieser Erkrankungen zu. Ebenso sind die Vorstellungen zu Pathogenese und Therapie noch wenig befriedigend. Durch die fehlende breite rheumatologische Ausbildung liegt ein klares Defizit vor allem im nicht-rheumatologischen hausärztlichen Bereich vor.

Ziel des hier vorgestellten Projektes ist es, ein Kollektiv von SpA-Pa-

tienten mit Frühformen der Erkrankung aufzubauen, um zu Aussagen über Verlauf und Outcome für die SpA zu kommen. Der Einschluß von Kindern mit juveniler SpA ist dabei von besonderer Bedeutung, da der Beginn der AS häufig in der 2. Lebensdekade liegt und die klinische Manifestation mit vorwiegend peripherer Gelenkbeteiligung sich von Erwachsenen zum Teil unterscheidet. Darüber hinaus sind diese Kollektive essentieller Bestandteil für andere Teilprojekte des Bereichs infektassoziierter Arthritiden/Spondylarthropathien im Rahmen des MedNet, um Studien zur Diagnostik, Therapie, Immunologie und Genetik der SpA durchzuführen.

Summary The spondyloarthropathies (SpA) are important inflammatory rheumatic diseases – not only because patients of young age are frequently involved. Ankylosing spondylitis, reactive arthritis, and undifferentiated spondyloarthropathy are prototypes of SpA which share several clinical features and the strong association with HLA B27. Despite its high prevalence there are many shortcomings in early diagnosis and therapy of SpA. The same is true for the knowledge on course, prognostic factors, and the socio-economic consequences of these dis-

eases. Furthermore, our knowledge about pathogenesis and therapy is still limited. Due to the known deficiencies in rheumatologic education, there are clear-cut deficiencies in the health care provided by general practitioners.

The aim of the project presented here is to build up a cohort of early SpA patients to learn about course and outcome of SpA. In this regard, special attention is paid to the inclusion of patients with juvenile SpA since AS starts frequently in the 2nd decade of life and because the clinical picture with more frequent peripheral joint involvement differs from AS of adult onset.

Moreover, these cohorts play an essential role for other projects of the MedNet subdivision of infect-associated arthritides/spondyloarthropathies in which studies on diagnosis, therapy, immunology, and genetics of the SpA performed.

Schlüsselwörter

Spondylarthropathien –
Inzeptionskohorte – Verlauf –
Prognose – Pathogenese

Key words Spondyloarthropathy –
inception cohort – course –
prognosis – pathogenesis

Prof. Dr. J. Braun (✉) · Prof. Dr. J. Sieper
Rheumatologie, UKBF FU Berlin
Hindenburgdamm 30
D-12200 Berlin

Einführung und Hintergrund

Der Oberbegriff SpA umfaßt ankylosierende Spondylitis (AS), reaktive Arthritis (ReA), Psoriasis-Arthritis und Arthritiden bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Als wichtiger Fortschritt für Klassifikation und klinische Diagnostik der SpA wurde durch die ESSG-Kriterien zusätzlich die undifferenzierte Spondylarthropathie (uSpA) definiert (1).

Die Bedeutung der SpA wird in vielerlei Hinsicht deutlich unterschätzt. In einer eigenen Untersuchung an Berliner Blutspendern lag die Gesamtprävalenz der SpA bei ca. 1,9% (2). Die ReA ist deshalb von besonderer Relevanz für die Gesamtgruppe der SpA, weil ein auslösendes bakterielles Agens identifiziert werden kann, ca. 50% der HLA-B27-positiven ReA-Patienten chronifizieren und ca. 20% der HLA-B27-positiven ReA-Patienten in eine AS übergehen. Da vermutlich ein Großteil der ReA aus verschiedenen Gründen nicht diagnostiziert wird, könnten auch der sogenannten idiopathischen AS und uSpA eine ReA vorausgehen. Die bisherige Vernachlässigung der SpA könnte folgende Gründe haben:

- (i) die oft schwierige Diagnosestellung (bei der AS immer noch erst 5–7 Jahre nach dem Auftreten erster Symptome)
- (ii) das Fehlen ausreichend getesteter und etablierter (Basis)therapien
- (iii) aufgrund der Leitsymptome Rückenschmerz und/oder Oligoarthritis (häufig Gonarthrit) Behandlung der SpA-Patienten durch Nicht-Rheumatologen wie Hausärzte, Internisten und Orthopäden

Alle diese Gründe haben dazu geführt, daß ausreichend große und gut definierte Patientenkollektive mit SpA für Studien zur Pathogenese, Diagnose, Prognose, Therapie und zu sozioökonomischen Fragen nur in unzureichendem Maße zur Verfügung stehen.

Aufgrund der prozentualen Bedeutung, des relativen Mangels an diagnostischen und therapeutischen Konzepten und der Relevanz für die Pathogenese der Gesamtgruppe SpA erscheint eine Konzentration auf die Krankheitsbilder ReA, AS und uSpA gerechtfertigt. Für das Projekt ist zudem von besonderer Relevanz, Kinder als Patienten mit einzubeziehen, da

- (i) die SpA die zweithäufigste rheumatische Erkrankung im Kindesalter ist,
- (ii) die Krankheitsbilder im Kindes- und Erwachsenenalter sich in einigen Punkten stark ähneln (3), in anderen Belangen aber unterscheiden, so daß daher
- (iii) von der SpA im Kindesalter wichtige Rückschlüsse für Pathogenese, Verlauf und Prognose für die Gesamtgruppe der SpA zu erwarten sind und

- (iv) ein leichter Zugang zu Familienmitgliedern der Patienten gegeben ist.

Prognostische Marker für Outcome, Gelenkdestruktion, Ankylose und Osteoporose sind bis auf das HLA-B27 bisher so gut wie nicht bekannt, und es ist daher auch unklar, welche Patienten am Anfang intensiver behandelt werden sollten.

Aufgaben und Ziele

Daher ergeben sich für das Projekt folgende Aufgaben:

- (i) Verbreitung der diagnostischen Kriterien und des diagnostischen Vorgehens für ReA, AS und uSpA unter intensiver Zusammenarbeit mit den örtlichen Rheumatologen, Orthopäden, Kinderärzten und Hausärzten.
- (ii) in Zusammenarbeit mit anderen Projekten Erfassung von SpA-Patienten (AS <5 Jahre; ReA: <12 Monate; aufgeteilt in <6 Monate und >6 Monate; alle Patienten mit uSpA unabhängig von der Zeitdauer, wobei allerdings für weitere Studien eine Stratifizierung entsprechend der Zeitdauer der Erkrankung angestrebt wird;
- (iii) jährliche Verlaufsbeobachtung (s.u. Outcome-Parameter) dieser Patienten.
- (iv) Einfrieren von EDTA-Blut (DNS), Serum, mononukleären Zellen und Synovialflüssigkeit plus Synovialmembran (falls vorhanden) mit dezentraler Lagerung und zentraler Datenerfassung.

Folgende Ziele sollen im Rahmen dieses Projektes erreicht werden:

- Evaluation von Verlauf und Outcome der Erkrankung
- Umsetzung diagnostischer Kriterien für die praktische Versorgung und damit Unterstützung der Frühdiagnostik
- Aufbau von Patientenkollektiven für immunologische, genetische, diagnostische und therapeutische Studien
- Kenntnisse über Verlauf und prognostische Parameter der SpA zu erhalten, Daten zur sozioökonomischen Bedeutung dieser Erkrankung zu erarbeiten und definierte Patientenkollektive für immunologische, genetische, diagnostische und therapeutische Studien zu erhalten.

Vorarbeiten

Die Antragsteller haben sich in den letzten Jahren intensiv an der Klassifikation, der Erarbeitung von diagnostischen Kriterien und der Durchführung von diagnostischen und epidemiologischen Studien zu den Spondyl-

arthropathien beteiligt und haben an der Erarbeitung von Klassifikations- und Diagnosekriterien für SpA und ReA mitgewirkt (1, 4). Schon vor Jahren hatte die AG aus Hannover sich mit der Frühsymptomatik der SpA, insbesondere der AS, beschäftigt (5). Mehrere der Beteiligten haben Studien zur Diagnostik der ReA, zuletzt vor allem hinsichtlich der Evaluation moderner PCR-Technologie (6–8) durchgeführt. Aus Berlin kamen wichtige Untersuchungen zur Prävalenz der SpA (2), zur Diagnostik der juvenilen ReA, zum Verlauf und Therapie der ReA, zur Frühdiagnose der AS (9), und zur Frühdiagnose der juvenilen Spondylarthropathie (10) durchgeführt. Auch die Würzburger AG hat zahlreiche Studien zur Pathogenese, Diagnostik und Klassifikation (11) juveniler Arthritiden publiziert. Daher bestehen in diesem Netzwerk ausreichend Erfahrungen, Kenntnisse und Exzellenz, um den Aufbau einer Inzeptionskohorte für juvenile und adulte SpA durchzuführen.

Diagnosekriterien

Diagnostische Kriterien werden diskutiert, festgelegt und national und regional für Ärzte und Patienten verbreitet. Dies geschieht in Abstimmung und Zusammenarbeit mit dem EDV-Projekt aus Düsseldorf. Folgende diagnostische Kriterien werden zunächst zugrunde gelegt:

1. reaktive Arthritis: entsprechend den Ergebnissen des ‚3. International Workshop on reactive arthritis‘ 1995 in Berlin (4) und den Empfehlungen der DGRh;
2. ankylosierende Spondylitis: entsprechend den New York-Kriterien (12)
3. undifferenzierte Spondylarthropathie: entsprechend den Kriterien der ‚European Spondyloarthritis Study Group‘ (ESSG, 1), aufgeteilt in Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz und in Patienten mit peripherer Arthritis. Zusätzlich werden Enthesitis, Daktylitis und anteriore Uveitis berücksichtigt.
4. Patienten mit undifferenzierter Mon-/Oligoarthritis und Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz, die die oben genannten Diagnose-Kriterien nicht erfüllen. Hier ist die Fragestellung, wieviele dieser Patienten im weiteren Verlauf eine SpA entwickeln.

Umfang der Studie

Geplant ist der Einschluß folgender Patientenzahlen:

Erwachsene:

- reaktive Arthritis: 100
- ankylosierende Spondylitis: 200
- undifferenzierte Spondylarthropathie: 200
- undifferenzierte Mon-/Oligoarthritis: 100

alleiniger entzündlicher Rückenschmerz: 100

Kinder:

- reaktive Arthritis: 50
- uSpA: 50
- AS: 20

Die angestrebten Fallzahlen erscheinen für den Zeitraum von 3 Jahren realisierbar, da in vergleichbarem Zeitraum über 60 ReA- (13) und über 50 uSpA-Patienten (14) allein in Berlin und 150 HLA-B27-positive Kinder allein in der Kinderrheumaklinik Buch, Berlin, bei denen die häufigsten Diagnosen ReA und uSpA waren (Schauer-Petrowskaja, Biedermann, Schöntube, unveröffentlicht), erfaßt wurden. In der Kerndokumentation wurden 1997 430 AS-Patienten mit <5 Jahre Krankheitsdauer erfaßt (Zink A et al.) Von daher ist anzunehmen, daß unter Ausnutzung der Strukturen des Netzwerkes die angestrebten Zahlen erreichbar sind.

Verlaufsbeobachtung zur Evaluation von Outcome-Kriterien

Die Patienten werden 1x im halben Jahr befragt bzw. untersucht. Es ist geplant, die folgenden Parameter zu erheben, die im wesentlichen den von der ‚Ankylosing Spondylitis Working Group‘ publizierten (15) entsprechen:

- Entzündungsparameter: BSG und CRP
- WS-Beweglichkeit, Steifheit der WS
- Arthritis peripherer Gelenken, Enthesiopathie
- Schmerzen und Krankheitsgefühl (global assessment) des Patienten
- Arzturteil
- extraartikuläre Manifestationen
- Anzahl der Krankheitstage bzw. Arbeitsunfähigkeit
- bildgebende Verfahren (Details s.u.)
- Einfrieren von mononukleären Zellen, Serum und DNS (letzteres nur einmalig)
- Parameter von Knochenaufbau (Osteocalcin im Serum) und Knochenabbau (Pyridinoline im Urin)
- Beginn, Dosis und Dauer medikamentöser Therapien
- Nichtmedikamentöse Therapien

Bildgebende Untersuchungen

Hinsichtlich der Bildgebung bei SpA bestehen ebenfalls umfangreiche Erfahrungen, vor allem in Berlin (16). Bei allen Patienten, die einen entzündlichen Rückenschmerz angeben, wird alle 2 Jahre obligatorisch eine Röntgenuntersuchung der Sakroiliakalgelenke (SIG) durchgeführt, bei allen HLA-B27-positiven Patienten, bei denen der Rückenschmerz keine wesentliche Rolle spielt, alle 5 Jahre, bei einer Sakroiliitis > Grad 3 nicht

mehr. Gerade bei den Frühformen ist eine MRT-Untersuchung der SIG und/oder der Wirbelsäule (symptomorientiert) wünschenswert, wegen der Kosten wird dies jedoch dem behandelnden Zentrum überlassen. Die Kohorten sollen grundsätzlich auch für andere diagnostische Studien verwendet werden können. In einem solchen Falle müssen die zusätzlichen Kosten und die Art und Weise der Finanzierung geklärt werden.

Outcome-Parameter

Folgende *Outcome-Parameter* werden definiert und in Korrelation zu den initial erhobenen klinischen, laborchemischen, immunologischen und genetischen Daten gesetzt, um zu Aussagen zum Verlauf und zu prognostischen Markern für diese Erkrankung zu kommen:

- Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI; primärer Outcome Parameter, 17)
- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI, 18)
- Röntgenologische Veränderungen: Sakroiliakalgelenke plus Wirbelsäule (BASRI, 19)
- Anzahl der entzündeten Gelenke
- sozioökonomische Parameter: Direkte und indirekte Kosten der SpA sollen in den Patientenbefragungen alle 6 Monate erfaßt werden. Folgendes soll beim Patienten erfragt werden: Arztbesuche wegen der SpA beim Allgemeinmediziner, Orthopäden und Rheumatologen; Krankengymnastik; physikalische Therapie; Ergotherapie; Patientenschulung; Krankenhausaufenthalte; Behandlungen in Rehabilitationskliniken. Zur Erfassung der indirekten Kosten werden Arbeitsunfähigkeitszeiten, vorzeitige Berentung sowie die Ausbildung, arbeitsrechtliche Stellung und ausgeübter Beruf erfaßt. In Kooperation mit Gesundheitsökonomien im Netz und ggf. netzübergreifend sollen die Inanspruchnahmedaten mit Hilfe durchschnittlicher Kostensätze in direkte Kosten umgerechnet sowie indirekte Kosten durch Arbeitsausfall berufsbezogen ermittelt werden. Hieraus lassen sich die Kosten der Behandlung und die Folgekosten zumindest näherungsweise bestimmen. Da in den verschiedenen Kohorten mit identischem Instrumentarium gearbeitet werden soll, werden auch Vergleiche der Kosten zwischen den Krankheitsbildern und in Abhängigkeit von der Dauer der Krankheit und der primär versorgenden Institution möglich sein.
- Health assesment questionnaire für SpA (20)
- Short form 36 (für Lebensqualität) (21).

Für die Erhebungen wird auf kürzlich publizierte Meßinstrumente für Erwachsene wie BASDAI, BASFI, BASRI (16–18) und BAS-G (22) und für Kinder (23) zurückgegriffen. Es sollen standardisierte Fragebögen eingesetzt werden (wie HAQ für SpA, Short Form 36), die von den Patienten selbst ausgefüllt werden können. Die genaue Abstimmung der zu erhebenden Aktivitäts- und Outcomeparameter erfolgt in den ersten Monaten der Laufzeit des Projekts innerhalb der Projektgruppe Dokumentation und Methoden.

Statistische Kalkulation

Die Patientenzahlen basieren auf einer Powerkalkulation ($\alpha=5\%$, Power=80%), bei der als statistisch bedeutsame Unterschiede angenommen wurden:

- a) eine Erhöhung der Häufigkeit des Übergang einer uSpA in eine AS um 10%
- b) eine mittlere Veränderung des Funktionsindex Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) bzw. des Entzündungsaktivitätsindex Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) um jeweils 25% der entsprechenden Standardabweichung in 3 Jahren.

Für den Vergleich zweier Gruppen sind nach a) $n=160$ und nach b) – unter Einrechnung einer mittleren zeitlichen Korrelation zwischen 0,3 und 0,7 – $n=186$ Patienten nötig. Ein Unterschied im Chronifizierungsrisiko von 15% bei ReA-Patienten wird bei der Fallzahl von $n=100$ mit 80%iger Power entdeckt.

Therapeutische und andere Studien (z. B. Diagnostik, Pathogenese)

Der Aufbau dieser Kohorte und die Verlaufsbeobachtung ist nur ein Teil dieses Projektes. Die Kohorte kann und sollte für weitere Studien zur Therapie (z. B. Sulfasalazin bei uSpA und früher AS, Antibiotika bei ReA, anti-TNF α bei schwerer AS, andere experimentelle Therapien), Diagnostik und Pathogenese verwendet werden. Die Therapiestudien können das Outcome beeinflussen, dies muß bereits in der Planungsphase berücksichtigt werden. Vor Einbettung einer Therapiestudie erfolgt eine biometrische Prüfung über einen möglichen Einfluß auf die Aussagekraft der Kohortenstudie. Es ist auch möglich, die Kohorten in internationale Multicenterstudien einzubringen.

Literatur

1. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, et al (1991) The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 34:1218–1227
2. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J (1998) Prevalence of spondylarthropathies in HLA B27-positive and -negative blood donors. *Arthritis Rheum* 41:58–67
3. Huppertz HI (1993) Viewpoint: time for change in pediatric rheumatology. *Rheumatol Int* 13:37–38
4. Kingsley G, Sieper J (1996) Third International Workshop on Reactive Arthritis. Meeting report. *Ann Rheum Dis* 55:564–584
5. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, Deicher H (1988) Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year follow-up. *J Rheumatol* 15:1109–1114
6. Braun J, Tuszewski M, Eggens U, Mertz A, Schauer-Petrowskaja C, Doring E, Laitko S, Distler A, Sieper J, Ehlers S (1997) Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases. I. Screening of synovial fluid samples of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. *J Rheumatol* 24(6):1092–1100
7. Wilkinson NZ, Kingsley GH, Sieper J, Braun J, Ward ME (1998) Lack of correlation between the detection of *Chlamydia trachomatis* DNA in synovial fluid from patients with a range of rheumatic diseases and the presence of an antichlamydial immune response. *Arthritis Rheum* 41(5):845–854
8. Kuipers JG, Jurgens-Saathoff B, Bialowons A, Wollenhaupt J, Kohler L, Zeidler H (1998) Detection of *Chlamydia trachomatis* in peripheral blood leukocytes of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum* 41(10):1894–1895
9. Braun J, Bollow M, Eggens U, Konig H, Distler A, Sieper J (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
10. Bollow M, Biedermann T, Kannenberg J, Paris S, Schauer-Petrowski C, Minden K, Schontube M, Hamm B, Sieper J, Braun J (1998) Use of dynamic magnetic resonance imaging to detect sacroiliitis in HLA-B27 positive and negative children with juvenile arthritides. *J Rheumatol* 25:556–564
11. Huppertz HI (1994) Die undifferenzierte juvenile Spondylarthropathie. *Kinderarzt* 25:455–465
12. 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
13. Sieper et al (1999) Ciprofloxacin in reactive arthritis. *Arthritis Rheum*, in press
14. Brandt et al (1999) Not all patients with sacroiliitis have spondyloarthropathy. *Rheumatology*, in press
15. van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S (1997) Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* 24(11):2225–2229
16. Braun J, Bollow M, Sieper J (1998) Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 24(4):697–735
17. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O’Hea J, Mallorie P, Jenkinson T (1994) A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 21(12):2281–2285
18. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A (1994) A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 21(12):2286–2291
19. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A (1998) The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 41(12):2263–2270
20. Daltroy LH, Larson MG, Roberts NW, Liang MH (1990) A modification of the Health Assessment Questionnaire for the spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 17(7):946–950
21. Wolinsky FD, Wan GJ, Tierney WM (1998) Changes in the SF-36 in 12 months in a clinical sample of disadvantaged older adults. *Med Care* 36(11):1589–1598
22. Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A (1996) The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol* 35(1):66–71
23. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A (1997) Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 40(7):1202–1209