



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

Langfassung zur S3- Leitlinie

Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen,

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

Version: 2019

***Fachgesellschaften:**

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) (federführend)

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (DGOOC)

Deutsche Gesellschaft für orthopädische Rheumatologie (DGORh)

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin (DGMM)

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

Deutsche ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMP)

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)

Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

Deutsche Wirbelsäulengesellschaft (DWG)

Weitere:

Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew (DVMB)

Physio Deutschland

Leitliniensekretariat:

Frau PD Dr. med. Uta Kiltz
Rheumazentrum Ruhrgebiet
Claudiusstr. 45
44649 Herne
Tel.: 02325/592 131
Email: uta.kiltz@elisabethgruppe.de

Autoren:

U. Kiltz, J. Braun (federführend, DGRh)
A. Becker (DEGAM), J-F. Chenot (DEGAM), M. Dreimann (DWG), L. Hammel (DVMB), A. Heiligenhaus (DOG), K-G. Hermann (DRG), R. Klett (DGMM), D. Krause (DGRh), K-F. Kreitner (DRG), U. Lange (DGPMR/DGRW), A. Lauterbach (Physio Deutschland), W. Mau (DGPMR/DGRW), R. Mössner (DDG), U. Oberschelp (DGOOC), S. Philipp (DDG), U. Pleyer (DOG), M. Rudwaleit (DGRh), E. Schneider (DGOOC), T. L. Schulte (DWG), J. Sieper (DGRh), A. Stallmach (DGIM), B. Swoboda (DGOOC/DGORh), M. Winking (DGNC).

Methodische Beratung: Frau Dr. S. Blödt, AWMF, C. Weseloh, DGRh

Besonderer Hinweis:

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	7
<u>1 Einleitung / Vorbemerkung</u>	8
1.1 Definition	8
1.2 Epidemiologie	9
1.3 Krankheitsverlauf / Prognose	9
1.4 Begründung der Leitlinie	11
1.5 Ziel/Adressaten der Leitlinie	11
<u>2 Präambel</u>	12
<u>3 Klinische Symptomatik</u>	13
3.1_Muskuloskelettales System	13
3.1.1. Symptome	13
3.1.1.1. Chronischer Rückenschmerz	14
3.1.1.2. Beteiligung peripherer Gelenke	16
3.1.1.3. Enthesitis	17
3.1.1.4. Veränderung der Knochendichte und Frakturrisiko	18
3.1.2. Untersuchung	20
3.1.2.1 Körperliche Untersuchung	20
3.1.2.1.1. Wirbelsäulenbeweglichkeit	20
3.1.2.1.2. Periphere Manifestation	22
3.1.2.2. Assessment	22
3.1.2.2.1. Bath Indizes	22
3.1.2.2.2. Weitere Patient-reported Outcomes	23
3.2. Extraskelletale Manifestation	24
3.2.1. Augenbeteiligung	25
3.2.2. Gastrointestinale Beteiligung	27
3.2.3. Beteiligung der Haut	28
3.2.4. Weitere betroffene Organsysteme	28
3.3. Komorbidität und Mortalität	28
3.3.1. Kardiovaskuläres Risiko	30
3.3.2. Müdigkeit	31
3.3.3. Mortalität	32

4.	Klassifikations- und Diagnosekriterien	33
4.1.	ASAS-(Assessment of SpondyloArthritis international Society) Klassifikationskriterien	33
4.2.	Modifizierte New-York-Kriterien	38
5.	<u>Erstdiagnose / Überweisungsstrategie</u>	39
5.1.	Rationale und Ziele für eine verbesserte Frühdiagnostik	39
5.2.	Untersuchte Variablen	40
5.2.1.	<u>Klinische Variablen</u>	41
5.2.1.1.	Rückenschmerz, entzündlicher Rückenschmerz (ERS)	41
5.2.1.2.	Ansprechen auf NSAR	42
5.2.1.3.	Extraspinale Manifestationen	42
5.2.1.4.	Manifestationsalter	45
5.2.2.	Variablen Labor	45
5.2.2.1.	HLA-B27	45
5.2.2.2.	CRP und BSG	46
5.2.3.	Variablen der bildgebende Diagnostik	46
5.2.4.	Kombination von Variablen	47
6.	<u>Diagnostik</u>	49
6.1.	Bildgebung	49
6.1.1.	Konventionelle Röntgentechniken	51
6.1.1.1.	Röntgenuntersuchung der Sakroiliakal-Gelenke	51
6.1.1.1.1.	Differenzialdiagnose der Sakroiliitis im Röntgenbild	53
6.1.1.2.	Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule	54
6.1.1.2.1.	Differentialdiagnose der Wirbelsäulenveränderung im Röntgenbild	56
6.1.1.3.	Erfassung der Knochendichte und Erfassung von Wirbelkörperdeformitäten	56
6.1.2.	<u>MRT</u>	57
6.1.2.1.	MRT der Sakroiliakal-Gelenke	58
6.1.2.1.1.	Diagnostischer Nutzen MRT SI-Gelenke	60
6.1.2.1.2.	Indikation zur MRT der SI-Gelenke	60
6.1.2.1.3.	Differenzialdiagnose der Sakroiliitis im MRT	62
6.1.2.2.	MRT der Wirbelsäule	62
6.1.2.2.1.	Diagnostischer Nutzen der MRT der Wirbelsäule	64
6.1.2.2.2.	Indikation der MRT der Wirbelsäule	66
6.1.2.2.3.	Differenzialdiagnosen	67
6.1.3.	Sonografie	68
6.1.4.	Szintigrafie	69
6.1.5.	Computertomografie	69
6.2.	Laborparameter	70

6.2.1.	Entzündungsparameter	70
7.	<u>Krankheitsaktivität und Prognose der SpA</u>	72
7.1.	Krankheitsaktivität	72
7.1.1.	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)	73
7.1.2.	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)	73
7.2.	Prognosefaktoren	74
8.	<u>Therapien</u>	75
8.1.	Therapieziele	77
8.2.	Therapiestrategie	78
8.3.	Therapie, nicht-pharmakologisch	79
8.3.1.	Bewegungstherapie	80
8.3.1.1.	Bewegungstherapie im Trockenen	80
8.3.1.1.1.	Eigenübungsprogramm im Rahmen der häuslichen Bewegungstherapie verglichen mit keiner Therapie	82
8.3.1.1.2.	Einzeltherapie verglichen mit Gruppentherapie	83
8.3.1.2.	Bewegungstherapie im Wasser (Balneotherapie)	83
8.3.2.	Manuelle Therapie	85
8.3.3.	Hyperthermie/Kältetherapie	86
8.3.4.	Elektrotherapie, Magnetfeldtherapie und Ultraschall	86
8.3.5.	Ergotherapie	87
8.4.	Medikamentöse Therapie	87
8.4.1.	Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)	88
8.4.1.1.	Wirksamkeit	88
8.4.1.2.	Therapiedauer	90
8.4.1.3.	Unerwünschte Wirkung	91
8.4.2.	Biologika (Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs))	94
8.4.2.1.	Tumornekrosefaktor-Inhibitor (TNFi)	94
8.4.2.2.	Interleukin-17 (IL-17)-Blocker	99
8.4.2.3.	Andere bDMARDs	100
8.4.2.4.	Einleitung einer bDMARD Therapie	101
8.4.2.4.1.	Internationale Empfehlungen	101
8.4.2.4.2.	Retentionsrate der bDMARD Therapie	103
8.4.2.4.3.	Stratifikation IL-17 Blocker und TNFi untereinander	104
8.4.2.5.	Unerwünschte Wirkung einer bDMARD Therapie	105
8.4.2.6.	Dosisreduktion bzw. Absetzen der bDMARD Therapie	106
8.4.2.7.	Wirkverlust und Switching der bDMARD Therapie	107

8.4.3.	Chemisch-synthetische disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) (sogenannte Basistherapie)	109
8.4.3.1.	Sulfasalazin	109
8.4.3.2.	Methotrexat	111
8.4.4.	Andere medikamentöse Therapien	112
8.5.	Familienplanung vor dem Hintergrund einer medikamentösen Therapie	114
8.6.	Invasive Therapie	115
8.6.1.	Injektionen	115
8.6.2.	Totalendoprothese	116
8.6.3.	Wirbelsäulenoperationen	118
8.7.	Rehabilitation	120
9.	Internationale Klassifikation für Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF)	122
9.1.	ICF Core Set für AS	122
9.2.	Aktivitäten und Teilhabe	129
10.	Patienteninformation	131
10.1.	Strukturiertes Schulungsprogramm	131
10.2.	Gesundheitsfördernde Verhaltensweise	132
10.3.	Selbsthilfegruppe	133
	Evidenztabelle	134
	Referenzen	217

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

A Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Variablen der verschiedenen Definitionen des entzündlichen Rückenschmerzes	15
Tabelle 2: Diagnostische Testeigenschaften von Anamnese, der körperlichen Untersuchung, Labor und Medikation	17
Tabelle 3: Prävalenz der extraartikulären Manifestationen und Komorbiditäten	24
Tabelle 4: Diagnostische Testgütekriterien der einzelnen Klassifikationskriterien	35
Tabelle 5: Klassifikationskriterien für die ankylosierende Spondylitis (New York, 1984)	38
Tabelle 6: Parameter der Frühdiagnostik der axialen SpA	43
Tabelle 7: Bildgebende Methoden mit Zielparameter	50
Tabelle 8: Scoring der SI-Gelenke, Graduierung nach den modifizierten New-York-Kriterien	52
Tabelle 9: Möglichkeiten der systematischen Erfassung von Therapiezielen	78
Tabelle 10: Häufigkeit der Funktionseinschränkungen anhand der ICF	128
Tabelle 11: Evidenztablette für sämtliche in der Leitlinie zitierte Fall-Kontroll-Studien, Studiencharakteristika	137
Tabelle 12: Evidenztablette für sämtliche in der Leitlinie zitierte Kohortenstudien, Studiencharakteristika	153
Tabelle 13: Evidenztablette für sämtliche in der Leitlinie zitierte kontrollierte Studien, Studiencharakteristika	189
Tabelle 14: Evidenztablette für sämtliche in der Leitlinie zitierte Meta-Analysen und systematische Reviews, Studiencharakteristika	207

B Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlauf der axialen Spondyloarthritis	36
Abbildung 2: ASAS-Klassifikationskriterien für axiale SpA	37
Abbildung 3: ASAS / EULAR Empfehlung für die Behandlung der axialen Spondyloarthritis	77
Abbildung 4: ASAS Empfehlungen zur Anwendung einer bDMARD Therapie bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis	103
Abbildung 5: Überprüfung der bDMARD Therapie	104

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Einleitung / Vorbemerkung

1.1 Definition

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

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

Die Bezeichnung Morbus Bechterew ist gegenüber der internationalen Bezeichnung AS im deutschen Sprachraum gebräuchlicher. Beide Bezeichnungen werden in der Leitlinie parallel für diejenige Form der axialen SpA (axSpA) verwendet, bei den schon strukturellen Läsionen in den Sakroiliakalgelenken (SI-Gelenke) vorhanden bzw. röntgenologisch sichtbar sind (röntgenologische axiale SpA). Mit der Einführung der Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)-Klassifikationskriterien ist die axiale SpA in die nicht-röntgenologische axiale SpA (nr-axSpA) und die klassische AS (=röntgenologische axSpA) unterteilt worden (siehe Kapitel 4.1.) [2]. Es handelt sich hierbei aber eher um eine arbiträre Trennung, da es sich um ein einziges Krankheitsbild handelt, d.h. die Unterschiede zwischen der nr-axSpA und der AS bestehen nur hinsichtlich der Krankheitsdauer und hinsichtlich des Ausmaßes der zu einem bestimmten

Zeitpunkt vorhandenen strukturellen Veränderungen. Dementsprechend wird mit dem Terminus nr-axSpA diejenige Patientengruppe beschrieben, bei der (noch) keine eindeutigen strukturellen Läsionen in den SI-Gelenken im konventionellen Röntgenbild zu sehen sind. Die Gruppe nr-axSpA ist nicht mit der früher häufig so genannten Gruppe der undifferenzierten SpA (uSpA) identisch. In dieser Gruppe fanden sich neben Patienten, die heute als nr-axSpA klassifiziert werden, auch Patienten, die unter einer rein peripheren SpA litten.

1.2. Epidemiologie

Die Prävalenz der gesamten Gruppe der SpA liegt zwischen 0,4 – 2% – belastbare Untersuchungen zur Prävalenz in verschiedenen SpA Gruppen außerhalb der AS existieren nicht [1, 4]. Ein aktuelles systematisches Review hat eine durchschnittliche AS Prävalenz pro 10.000 für Europa mit 23,8, für Asien mit 16,7, für Nordamerika mit 31,9, für Lateinamerika mit 10,2 und für Afrika mit 7,4 berechnet [4]. Die Unterschiede in der Häufigkeit sind regional bedingt und ergeben sich z.T. durch die unterschiedliche Häufigkeit des HLA B27 Gens in der Bevölkerung [1]. Für die AS wird eine Prävalenz weltweit zwischen 0,1 und 1,4% ermittelt, in Deutschland erscheint eine Prävalenz zwischen 0,3 – 0,5% wahrscheinlich [5].

Bei der SpA geht man heute von einem Geschlechterverhältnis Männer zu Frauen von zumindest 2:1 aus. Daten der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma Forschungszentrums (DRFZ) von 2016 zeigen, dass ca. 61,5% der Patienten mit M. Bechterew männlich gegenüber 38,5% weiblichen Patientinnen sind. Das Verhältnis beträgt jedoch 1:1 bei Patienten mit nr-axSpA.

1.3. Krankheitsverlauf/Prognose

Die ersten Symptome einer SpA treten im Durchschnitt im 2. bis 3. Lebensjahrzehnt auf [1]. Patienten mit familiärer Disposition erkranken früher als Patienten mit einer sporadischen Manifestation [6]. Juvenile Manifestationsformen sind mit dem schlechtesten Outcome vergesellschaftet [7]. Anhand der US-amerikanischen Kohorte PSOAS ist beschrieben worden, dass AS Patienten mit schwarzer Hautfarbe ein schlechteres Outcome haben als AS Patienten mit weißer Hautfarbe [8]. In einer

südamerikanischen Kohorte wurde ein Drittel der Patienten nach dem 50. Lebensjahr symptomatisch und erst im höheren Lebensalter diagnostiziert [9]

In den ersten Jahren stehen Schmerzen an der Wirbelsäule und eine variable extraskelettale Beteiligung im Vordergrund der Beschwerdesymptomatik. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung entstehen bei vielen aber nicht allen Patienten Verknöcherungen am Achsenskelett, die in wenigen Fällen zu der charakteristischen Bambusstabwirbelsäule führen können. Sowohl entzündliche als auch strukturelle Veränderungen führen zu einer Einbuße der Funktionsfähigkeit [10]. Die Einbuße der Funktionsfähigkeit ist nicht allein auf den körperlichen Bereich beschränkt, sondern es liegt auch eine Einschränkung der Lebensqualität, Alltagsaktivität, und der Teilhabe (Partizipation) am sozialen Leben vor [11, 12], Diese Einschränkungen werden durch Umweltfaktoren oder personenbezogenen Faktoren beeinflusst (Kapitel 9) Ein Erkrankungsbeginn in jungen Jahren kann bei den Patienten erhebliche sozioökonomische Konsequenzen haben [13, 14].

Rückenschmerzen als erstes Frühsymptom der Erkrankung werden bei SpA Patienten häufig fehlgedeutet und es kommt zunächst weder zu einer klaren Diagnose noch zu einer effektiven Therapie [15]. Unter den rheumatischen Erkrankungen zeichnet sich die axiale SpA durch eine lange Zeitdauer (meist von mehreren Jahren) zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung aus. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass nicht ein einzelnes Symptom wegweisend für die Diagnose ist, sondern dass die ‚richtigen‘ Patienten aus der großen Gruppe der Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen möglichst optimal vorselektiert werden müssen. Während bei männlichen Patienten mit AS / M. Bechterew eine Diagnoseverzögerung von 5 bis 10 Jahren ermittelt wurde, müssen Frauen mit einer Verzögerung von bis zu 14 Jahren rechnen [16, 17]. Daten aus europäischen Registern (z.B. DANBIO aus Dänemark) zeigen einen Rückgang der Diagnoseverzögerung auf Monate bis wenige Jahre [18]. Weltweite Daten zeigen jedoch weiterhin eine signifikante Diagnoseverzögerung von mehreren Jahren [19]

Die Ausprägung der klinischen Symptomatik der SpA ist variabel und es kommen häufig fließende Übergänge zwischen den Subgruppen vor. Bei AS / M. Bechterew Patienten ist bekannt, dass ca. ein Drittel der Patienten einen schwerwiegenden Verlauf erleben wird [20]. Über den natürlichen Verlauf der Gesamtgruppe der axialen SpA ist nur wenig bekannt, die Mehrzahl der Studien konzentriert sich auf die AS.

1.4. Begründung der Leitlinie

Aufgrund des chronischen Verlaufes und der Manifestation der Erkrankung in jungen Lebensjahren hat die axiale SpA eine erhebliche Bedeutung für die Patienten und die Gesellschaft. Durch die oft lange Diagnoseverzögerung kann das Ziel, strukturelle Läsionen am Achsenskelett zu verhindern, nicht erreicht werden. Zudem konnte in kontrollierten Studien gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit einem kurzen Krankheitsverlauf von der Therapie profitierten (siehe Kapitel 8). Um eine frühzeitige Therapie bei den Patienten einleiten zu können, ist eine richtige und zeitnahe Diagnosestellung für die Patienten von essentieller Bedeutung. Durch den Zuwachs an epidemiologischen Daten sowie neuen Therapieoptionen ergab sich die Notwendigkeit eines Updates der Fassung der Leitlinie von 2013.

1.5. Ziel/Adressaten der Leitlinie

Das Ziel der vorliegenden Leitlinie ist, die evidenzbasierte Diagnostik und Therapie der axialen SpA darzustellen und damit den Betroffenen die Möglichkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung zu eröffnen und die Einleitung einer wissenschaftlich begründeten Therapie zu ermöglichen. Die Leitlinie soll damit helfen die medizinische Versorgung dieser Patientengruppe zu verbessern. Dazu soll die Zeit bis zur Diagnosestellung reduziert, eine effektive Therapie rasch eingeleitet, strukturelle Läsionen verhindert, die Versorgung optimiert, die Lebensqualität verbessert und die Arbeitsfähigkeit erhalten werden. Die vorliegende Leitlinie fokussiert auf die axiale SpA inklusive AS / M. Bechterew und soweit es die Verständlichkeit notwendig macht, werden Aspekte der peripheren SpA, die sich auf die Diagnostik und Therapie der axialen SpA beziehen, mitberücksichtigt.

Die Leitlinie richtet sich an Ärzte sowie Angehörige nichtärztlicher Berufsgruppen, die an der Versorgung der Patienten mit axialer SpA in allen Sektoren beteiligt sind (primäre, sekundäre und tertiäre Versorgungsebene, ambulant als auch stationär unter Berücksichtigung der Rehabilitation). Die Leitlinie bezieht sich somit sowohl auf die primärärztliche Versorgung als auch auf die fachärztliche Versorgung. Die inter- bzw. multidisziplinäre Strategie / Bewertung der Leitlinie wird ausdrücklich betont, dies ist ja Voraussetzung für eine S3-Leitlinie. Die Patientenzielgruppe umfasst alle erwachsenen Patienten mit einer axialen SpA. Die Leitlinie richtet sich darüber hinaus auch an

Angehörigen von Patienten mit axialer SpA. Betroffene und deren Angehörige werden durch eine speziell für sie erstellte Patientenleitlinie angesprochen.

2. Präambel

Aufgrund der häufig anzutreffenden Unsicherheit, Erkrankungen aus dem Formenkreis der SpA korrekt zu diagnostizieren und eine adäquate Therapie einzuleiten, hat sich die Konsensusgruppe entschlossen, eine Präambel zu formulieren. Diese Statements überlappen sich zum Teil mit denjenigen Empfehlungen, die in der internationalen ASAS (Assessment of Spondyloarthritis international Society) / EULAR (European League Against Rheumatism) Empfehlung zum Management der axialen SpA getroffen wurden [21]. Aufgrund des vielschichtigen klinischen Bildes sei hier insbesondere auf die Notwendigkeit eines koordinierten multidisziplinären Vorgehens hingewiesen. Nationale Stellungnahmen und Empfehlungen zu übergeordneten Themenkomplexen wie Impfempfehlungen und Familienplanung behalten ihre Gültigkeit.

Nr.	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs Grad	Evidenz
2-1	Unter einer axialen Spondyloarthritis (SpA) versteht man eine entzündliche Wirbelsäulenerkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis, die mit verschiedenen muskuloskelettalen und extraskelettalen Manifestationen vergesellschaftet sein kann.	Statement	
2-2	Die axiale Spondyloarthritis (SpA) ist eine potenziell schwerwiegende Erkrankung mit unterschiedlichen Krankheitserscheinungen und -verläufen, welche vor allem auch unter Berücksichtigung von extraartikulären Manifestationen wie Psoriasis, Uveitis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Komorbiditäten (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen) ein koordiniertes multidisziplinäres Vorgehen erfordert.	Statement	

2-3	Die Koordination der Versorgung sowie die Zuständigkeit für Komorbiditäten und deren Risikofaktoren soll zwischen dem Rheumatologen und dem Hausarzt abgesprochen werden.		EK*
2-4	Patienten, die immunsuppressiv behandelt werden, sollen gemäß den STIKO-Empfehlungen geimpft werden.		EK
2-5	Das primäre Ziel in der Behandlung von Patienten mit axialer SpA ist die Optimierung der Lebensqualität durch das Erreichen einer weitgehenden Symptombefreiheit, die Reduktion der Entzündung, Verhinderung von strukturellen Schäden und die Aufrechterhaltung bzw. Normalisierung von Funktion, Aktivität und sozialer Partizipation einschließlich der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit.		EK
2-6	Die Behandlung der Erkrankung sollte auf die beste Betreuung ausgerichtet sein und auf der Grundlage einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Patient und behandelndem Arzt erfolgen.		EK

*EK=Expertenkonsens

3 Klinische Symptomatik

Schlüsselfrage 7: Welche muskuloskelettalen Symptome können bei Patienten mit SpA auftreten und wie sollte das Assessment aussehen (Häufigkeit und welche)?

3.1. Muskuloskelettales System

3.1.1. Symptome

3.1.1.1. Chronischer Rückenschmerz

Das führende Hauptsymptom bei Patienten mit einer axialen SpA sind chronische Rückenschmerzen, d.h. dass die Rückenschmerzen länger als 12 Wochen bestehen. Prinzipiell kann die gesamte Wirbelsäule schmerzhaft betroffen sein, vorzugsweise sind aber sakroiliakale vor lumbalen und untere thorakale vor zervikalen und oberen thorakalen Strukturen betroffen. Da ca. 75% der Patienten mit axialer SpA unter einem entzündlichen Rückenschmerz (ERS) leiden, kommt dieser Form des chronischen Rückenschmerzes eine besondere Bedeutung zu [1], [22]. Populationsbasierte Daten aus Großbritannien legen nahe, dass die Prävalenz des ERS in der Primärversorgung zwischen 1.7-3.4% schwankt [23].

Als spezifisches Zeichen einer SpA finden die Symptome des ERS zum ersten Mal 1977 Eingang in die von Calin entwickelten Screening-Kriterien für AS [24]. Die Beschreibungen der einzelnen Charakteristika des ERS sind im Folgenden modifiziert worden [25], [26]. Es gibt keine Einigung international unter den Experten, welche Modifikation zu bevorzugen ist. Eine neuere Untersuchung zeigt, dass die Calin-Kriterien eine hohe Sensitivität, die Berlin-Kriterien eine hohe Spezifität und die ASAS-Kriterien eine gleich hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen [27]. In einer Untersuchung anhand Daten der DESIR Kohorte zeigte sich aber auch, dass eine niedrige Übereinstimmung der Kriteriensets mit der Meinung des Arztes vorliegt [28]. Der charakteristische ERS zeichnet sich dadurch aus, dass er bei jungen Patienten auftritt, die Schmerzphasen schleichend beginnen, die Schmerzen oft in der Nacht auftreten und dass die Schmerzen sich durch Bewegung, nicht aber durch Ruhe bessern lassen (siehe Tabelle 1). Keiner der Charakteristika des ERS eignet sich als einzelne Variable zur Differenzierung zwischen Patienten mit axialer SpA und nicht-spezifischem Rückenschmerz. Die Frage nach „Morgensteifigkeit“ und nach dem „nächtlichen Aufwachen in der 2. Nachthälfte“ scheint in einer Studie am besten zur Differenzierung geeignet zu sein, in einer anderen Studie war dies die Frage nach „Besserung durch Bewegung“ sowie „Gesäßschmerzen“ [25, 27].

	Calin: Historische Definition [24]	Rudwaleit: Basierend auf Studiendaten [25]	Sieper: Basierend auf Expertenkonsensus [26]
Alter	< 40 Jahre	<45 Jahre	≤ 40 Jahre (Odds Ratio (OR): 9.9)
Dauer	≥ 3 Monate	≥ 3 Monate	

Beginn	Schleichender Beginn		Schleichender Beginn (OR: 12.7)
Klinik	Morgensteifigkeit	Morgensteifigkeit > 30 Minuten	
	Besserung durch Bewegung		Besserung durch Bewegung (OR: 23.1)
		Keine Verbesserung durch Ruhe	Keine Verbesserung durch Ruhe (OR 7.7)
		Alternierender Gesäßschmerz	
		Aufwachen in der 2. Nachthälfte	Nächtliche Schmerzen (OR: 20.4)
Sensitivität+	Bei 4 von 5 Kriterien: 90%	Bei 2 von 4 Kriterien: 70%	Bei 4 von 5 Kriterien: 80%
Spezifität#	Bei 4 von 5 Kriterien: 52%	Bei 2 von 4 Kriterien: 81%	Bei 4 von 5 Kriterien: 72%

+ Expertenmeinung während des Treffens der Experten

Daten der Validierungskohorte (n=648)

Tabelle 1: Variablen der verschiedenen Definitionen des entzündlichen Rückenschmerzes

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

Neben dem Rückenschmerz ist die zunehmende Steifheit der Wirbelsäule für die Patienten mit axialer SpA von zentraler Bedeutung. Der untersuchende Arzt sollte versuchen zu differenzieren, ob die Einschränkung der Wirbelsäulenbeweglichkeit auf strukturelle Schäden oder auf eine entzündliche Komponente zurückzuführen ist [10], [29], denn dies hat mögliche Auswirkungen auf die Therapieentscheidung, da bei eingeschränkter Wirbelsäulenbeweglichkeit aufgrund von Entzündung eine anti-inflammatorische Therapie zu einer Verbesserung der Wirbelsäulenbeweglichkeit führen

kann - im Gegensatz dazu ist dieses bei einer eingeschränkten Wirbelsäulenbeweglichkeit durch strukturelle Schäden nicht zu erwarten. Mit zunehmenden strukturellen Schäden im Bereich der Wirbelsäule kann es zu einer veränderten Körperhaltung und Statik kommen: Vertikalstellung des Beckens, Ausgleich der Lendenlordose, Verstärkung der Brustkyphose und der Halswirbelsäulen (HWS)-Lordose, Tendenz der Beugstellung der Hüft- und Kniegelenke, Lateraldrehen der Schulterblätter, Überdehnung der Bauchmuskulatur mit dominierender Bauchatmung, Atrophie und Überdehnung der Lumbalmuskulatur, Hypotonie der Gesäß- und Nackenmuskulatur und Mangel an Mitbewegungen der Wirbelsäule beim Gehen.

Als weitere Wirbelsäulen-nahe Gelenke können auch die Gelenke im Bereich des Sternums entzündliche Veränderungen aufweisen. Hier ist häufig eine Schnittbilddiagnostik zur korrekten Diagnosestellung hilfreich [30].

3.1.1.2. Beteiligung peripherer Gelenke

Patienten mit axialer SpA können zusätzlich zu der axialen Beteiligung an einer peripheren Arthritis leiden, die sich häufig als asymmetrische Oligoarthritis (*M14.8) bevorzugt der unteren Extremität meist unter Aussparung kleinerer Gelenke darstellt [1]. Zirka 30% der Patienten leiden an einer Arthritis oder Enthesitis (Sehnenansatzentzündung) (siehe 3.1.1.3.). Eine Daktylitis tritt seltener als 30% auf. Mit einer Daktylitis wird die Entzündung eines ganzen Fingers oder Zeh beschrieben, d.h. es sind alle Gelenke mit umgebender Beteiligung der Weichteile im Strahl entzündet und nicht nur einzelne Gelenke. In einer französischen Kohorte wiesen 21.5% der Patienten mit SpA eine Daktylitis auf (Gruppe bestand aus 190 (69,1%) Patienten mit axSpA, 49 (17,8%) PsA, 37 (13,4%) uSpA, 23 (8,4%) SpA assoziierte CED 9 (3,3%) juvenile SpA und 5 (1,8%) reaktive Arthritis) [31]. Die Daktylitis manifestiert sich häufiger an der unteren (78,0%) als an der oberen Extremität (42,4%). Die Daktylitis weist eine hohe diagnostische Aussagekraft bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen auf (pos. Likelihood Ratio (LR) 4.1) (siehe Kapitel 5.2.4.) [32].

Die periphere Arthritis zeigt im Vergleich zur rheumatoiden Arthritis (RA) weniger häufig einen destruierenden Verlauf [1]. Der Befall der Hüftgelenke ist prognostisch ungünstig (siehe Kapitel 7.2). Patienten mit peripherer Beteiligung weisen eine Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit auf, die sich auch in dem auf das

Achsenskelettmanifestation fokussierten Fragebogen Bath Ankylosing Spondylitis Functioning Index (BASFI) niederschlägt [33]

3.1.1.3. Enthesitis

Die Entzündung an Sehnenansätzen ist pathognomonisch für die Patienten mit axialer SpA, wobei auch wieder die untere Extremität am häufigsten betroffen ist. Patienten mit AS wiesen im Vergleich mit gesunden Kontrollen sonografisch doppelt so viel Enthesophyten wie Kontrollpatienten auf [34]. In einer weiteren kontrollierten Studie zeigte sich in der klinischen Untersuchung bei 9.3% der Patienten eine Enthesiopathie, wohingegen sich bei 60% der klinisch unauffälligen Enthesen sonografisch mindestens ein Ultraschallzeichen positiv darstellte [35]. In der Regel wird die Enthesitis klinisch diagnostiziert, indem die Druckschmerzhaftigkeit eines anatomischen Areals überprüft wird, das häufig von einer Enthesitis betroffen ist. Die in klinischen Studien am häufigsten verwendeten Instrumente überprüfen den Druckschmerz in folgenden Bereichen: costochondral, Spina iliaca anterior superior, Processus spinosus, Achillessehne [36], [37]. Patienten mit Enthesitis haben allgemein eine höhere Krankheitsaktivität (gemessen mit dem Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) und eine stärkere Einschränkung der Funktionsfähigkeit (gemessen mit dem BASFI) [36].

Die Angaben zu den diagnostischen Testeigenschaften von Anamnese, körperlicher Untersuchung, Labor und Medikation finden sich in Tabelle 2.

Parameter	Sensitivität (%)	Spezifität (%) (AS* vs MRS* Kontrollen)	Likelihood ratio (LR)#	Spezifität (AS vs alle Kontrollen)	Likelihood ratio (LR)#
Entzündlicher Rückenschmerz	77.3	81.6	4.5	89.7	7.5
Alternierender Gesäßschmerz	39.7	85.8	2.8	96.3	10.9
Beginn vor dem 45. Lebensjahr	93.7	14.0	1.1	14	1.1
Periphere Arthritis	45.5	96.1	11.7	72.8	1.7
Daktylitis	3.5	X	X	96.8	1.1
Uveitis	24.7	100	∞	99	24.6
Enthesitis	31.8	92.2	4.1	92.5	4.2

Positive Familienanamnese	22.3	100	∞	96.4	6.2
Gutes Ansprechen auf NSAR*	57.9	86	4.1	76.3	2.4
HLA-B27 positiv	88.0	92.6	11.9	93.2	12.6

adaptiert nach [38, 39]

*AS=ankylosierende Spondylitis; MRS=mechanischer Rückenschmerz, NSAR=Nichtsteroidale Antirheumatika

LR= Sensitivität / (Spezifität -1)

x=keine Daten vorhanden

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

Kohortendaten zeigen, dass Frauen im Vergleich zu Männern häufiger höhere Schmerzscores, eine stärkere Fatigue Symptomatik, eine höhere Krankheitsaktivität (BASDAI) sowie eine stärkere Beeinträchtigung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei allerdings gleichzeitig geringeren strukturelle Veränderungen (Röntgen) angeben [40, 41] [42]. In der körperlichen Untersuchung wird bei Frauen häufiger eine Enthesitis bzw Daktylitis als bei Männern diagnostiziert [43]. Männliche axSpA Patienten weisen dagegen einen schweren Strukturschaden an der Wirbelsäule auf (siehe Kapitel 7.2.) [41].

3.1.1.4. Veränderung der Knochendichte und Frakturrisiko

Neben genannten primär entzündlichen muskuloskelettalen Manifestationen findet sich bei SpA Patienten häufig eine verminderte Knochendichte. Die Mehrzahl der Patienten mit AS zeigt eine Beeinträchtigung der Knochendichte (Osteopenie 59%, Osteoporose 18%) [44, 45]. Aber auch schon Patienten mit einer kurzen Erkrankungsdauer weisen eine erniedrigte Knochendichte auf [46]. 14.7% der 265 Patienten aus der französischen DESIR Kohorte mit axSpA Patienten und kurzer Erkrankungsdauer wiesen eine Knochendichte mit einem Z score ≤ 2 (mindestens einseitig) auf. Folgende Faktoren sind bei AS Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine erniedrigte Knochendichte assoziiert: männliches Geschlecht (OR 3,87 (95% CI 1,21-7,36), hohe Krankheitsaktivität (OR (ASDAS) 2,83 (95% CI 1,36-4,76) bzw. OR (MRT Sakroiliitis) 2,83 (95% CI 1,77-6,23) sowie eine röntgenologische Sakroiliitis (OR 2,93 (95% CI 1,82-4,45) [45, 47]. Patienten mit AS haben daher ein hohes Frakturrisiko, insbesondere der Wirbelsäule (Frakturen allgemein OR 1,54 (95%CI 1,26-1,89), Frakturen der Wirbelsäule 5,42 (95% CI 2,50-

11,70) und Frakturen anderer Gelenke 1,39 (95% CI 1,12-1,73) [48]. Eine erniedrigte Knochenmineraldichte im Bereich des Femurs korreliert mit dem Risiko, eine vertebrale Fraktur zu erleiden [49]. Patienten unter einer TNFi-Therapie zeigen einen signifikanten Anstieg der Knochendichte an der Wirbelsäule, nicht jedoch an der Hüfte [46, 50, 51]. Dies legt nahe, dass die erniedrigte Knochendichte zumindest teilweise entzündlich bedingt ist. Gemäß einer Registerstudie sind diese Frakturen zu 82% in der Brustwirbelsäule lokalisiert [52]. Nach adäquatem Trauma (z.B. Sturz, Verkehrsunfall) sind bei AS Patienten in erster Linie die untere HWS, gefolgt von der unteren Brustwirbelsäule frakturiert (siehe Kapitel 8.6.3.) [53]. Ursache für diese große Diskrepanz sind die sehr unterschiedlichen Erfassungsmethoden und Verletzungsgrade in der zu bewertenden Literatur. Osteoporosebedingte spontane Keilwirbelbildungen durch Impressionen der Deckplatte bei intakt gebliebener dorsaler Säule können nicht gleichgestellt werden mit der hochgradigen Instabilität einer durch adäquates Trauma hervorgerufenen Fraktur aller knöchernen Anteile der Wirbelsäule. Bei einem AS Patienten frakturieren diese wie ein langer Röhrenknochen, meist in Form einer distrahierenden Verletzung. Daher sind letztere hoch instabil und mit einem hohen initialen und Spät-Lähmungsrisiko verbunden (persönliche Kommunikation der beteiligten Wirbelsäulenchirurgen). AS Patienten mit einer akuten Wirbelfraktur sollten in einem spezialisierten operativen Wirbelsäulenzentrum vorgestellt werden (siehe Kapitel 8.6.3.). Die in diesem Kapitel zusammengefassten Ergebnisse zur Veränderung der Knochendichte bei AS Patienten sind vor allem vor dem Hintergrund interessant, dass zumindestens AS Patienten ein erhöhtes Sturzrisiko aufweisen. In einer türkischen Kohorte berichteten 13.1% der Patienten über einen Sturz, der innerhalb der letzten 12 Monate aufgetreten war [54]. Patienten mit Stürzen haben ein höheres Durchschnittsalter, eine längere Krankheitsdauer und eine stärker eingeschränkte Funktionsfähigkeit.

Das Risiko einer peripheren Fraktur wie Radiusfraktur oder einer Oberschenkelhalsfraktur war bei AS Patienten gemäß einer umfangreichen Fall-Kontroll-Studie nicht signifikant erhöht (OR 1.21 (95%CI 0.87 – 1.69), bzw. OR 0.77 (95%CI 0.43 – 1.37)) [50]. Das Risiko einer Fraktur war bei Patienten, die mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) therapiert wurden niedriger (OR 0.65 (95%CI 0.50 – 0.84)) [50]. Alter, hoher BASFI und BASRI (Ausmaß struktureller Läsionen in der Wirbelsäule) sind häufiger mit Frakturen assoziiert [52].

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
3-2	Bei einer raschen Verschlimmerung oder Veränderung der Schmerzsymptomatik der Wirbelsäule sollte neben einer Entzündung auch eine Fraktur (auch nach geringfügigem Trauma) als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden. Eine entsprechende Diagnostik inklusive Bildgebung (Rö / CT / MRT) sollte zeitnah veranlasst werden. Bei Wirbelsäulenverletzungen (Frakturen) sollte aufgrund des höheren Instabilitätspotenzials nur in Ausnahmefällen eine konservative der operativen Therapie vorgezogen werden.	B	4

Kommentar: Die Empfehlung wurde von einer „0“ auf eine „B“ Empfehlung hochgestuft, weil es aufgrund ethischer Verpflichtung keine prospektiven Daten geben kann.

3.1.2. Untersuchung

3.1.2.1. Körperliche Untersuchung

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

3.1.2.1.1. Wirbelsäulenbeweglichkeit

Die Überprüfung der Wirbelsäulenbeweglichkeit soll alle Wirbelsäulenabschnitte und alle Bewegungsrichtungen der Wirbelsäule einbeziehen. Wie oben bereits erwähnt, kann die Einschränkung der Wirbelsäulenbeweglichkeit sowohl durch entzündliche Prozesse als auch durch strukturelle Veränderungen verursacht werden. Auch der Einfluss von Veränderungen im SIG auf die Wirbelsäulenbeweglichkeit sollte berücksichtigt werden

[55]. Es gibt eine Vielzahl von Untersuchungstechniken zur Erfassung der Wirbelsäulenbeweglichkeit. In einem Review sind die verschiedenen Untersuchungstechniken hinsichtlich ihrer Validität zusammengefasst worden [56].

Bei der Lendenwirbelsäule sollen die Anteflexion und die Lateralflexion untersucht werden. Dies erfolgt mittels modifizierter Untersuchung nach Schober. Dabei wird ein definierter Abschnitt der unteren Lendenwirbelsäule (LWS) (Dornfortsatz 5.Lendenwirbel und 10 cm nach kranial) in Normalhaltung und nach Anteflexion vermessen (Norm > 4 cm). Das Schober-Maß ist für kurzfristige Verlaufsuntersuchungen weniger sensitiv als die Messung der Lateralbeweglichkeit der Wirbelsäule (Norm > 10 cm), die Zuverlässigkeit (Reliabilität) ist jedoch gut (Intraclass Korrelation >0.9) [56], [57]. Die zervikale Rotation wird am sitzenden Patienten gemessen (Norm > 70°). Zur Beurteilung der Kyphosierung kann die Messung des Tragus-Wand-Abstandes als auch die Messung des Hinterhaupt-Wand-Abstand (HWA) durchgeführt werden [58]. Die Messung des HWA ist als zuverlässige Methode in einer longitudinalen Studie über 2 Jahre validiert worden (Intraclass Korrelation >0.9) [59]. Die Messung der Thoraxexkursion erfolgt vor und nach maximaler In- bzw. Expiration im 4. ICR mit Hilfe eines flexiblen Maßbandes (Norm > 5 cm). Die Untersuchung der Thoraxexkursion gibt Rückschlüsse auf den Befall bzw. die noch vorhandene Beweglichkeit der kostosternalen und kostovertebralen Gelenke, die Zuverlässigkeit (Reliabilität) ist jedoch schlecht [60], [61]. Querschnittsstudien haben eine gute Korrelation zwischen Messungen der Wirbelsäulenbeweglichkeit und radiologischen Veränderungen bei Patienten mit AS gezeigt [57], [62]- [63]. In Fall-Kontroll-Studien konnte die Diskriminationsfähigkeit der Wirbelsäulenvermessung zwischen gesunden Kontrollen und AS Patienten gezeigt werden [64].

Die Auswirkungen einer eingeschränkten körperlichen Funktionsfähigkeit können durch den Fragebogen BASFI erfasst werden (siehe Kapitel 3.1.2.2.). Die diagnostischen Testeigenschaften der körperlichen Untersuchung weisen eine breite Spannweite auf [38]. Das Summenmaß für die Beweglichkeitseinschränkung der Wirbelsäule kann mit Hilfe des BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) erfasst werden [65]. In diesem Score sind die Beurteilung der lumbalen Flexion, der lateralen lumbalen Flexion, des Tragus-Wand-Abstands, des maximalen Intermalleolarabstandes (indirekte Messung der Hüftgelenksbeweglichkeit (siehe Kapitel 3.1.2.1.2.) und des HWS-Rotationswinkels enthalten.

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
3-3	Bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis soll regelmäßig und in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf geprüft werden, ob sich die Wirbelsäulenbeweglichkeit verschlechtert.		EK

***EK=Expertenkonsens**

3.1.2.1.2. Periphere Manifestation

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

3.1.2.2. Assessment

3.1.2.2.1. Bath Indizes

Die Bath Indizes sind Kompositionsmessinstrumente, die für Patienten mit AS entwickelt worden sind, um die Krankheitsaktivität (BASDAI) (siehe Kapitel 7.1.) und die körperliche Funktionsfähigkeit (BASFI) zu erfassen [66], [67]. Der BASMI fasst die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung zusammen, wird aber überwiegend nur in Studien erhoben [65].

Die Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit kann mit der in Deutschland validierten Version des BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functioning Index) erhoben werden [66], [68]. In diesem Fragebogen werden zehn Alltagsverrichtungen aufgeführt, die anhand einer numerischen Rating Skala von 0-10 eingeschätzt werden müssen. Die Summe des BASFI liegt zwischen 0 (keine Einschränkung) und 10 (sehr starke Einschränkung). Die mit dem BASFI dokumentierte Einschränkung der körperlichen

Funktionsfähigkeit ist Folge einer erhöhten Entzündungsaktivität, bereits bestehender röntgenologischer Veränderungen und/oder einer Hüftgelenksbeteiligung [69]. Zusätzlich zu den strukturellen Veränderungen sind eine längere Krankheitsdauer, eine größere Anzahl an Komorbiditäten und eine körperlich anstrengende Berufstätigkeit mit einem höheren BASFI Wert assoziiert [70]. Neben dem BASFI kann die Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit auch mit dem Health Assessment Questionnaire (HAQ) in der Modifikation für Spondyloarthritis (HAQ-S) beurteilt werden [71]. Der BASFI hat sich aufgrund der einfacheren Berechnung in der klinischen Anwendung durchgesetzt.

3.1.2.2.2. Weitere Patient-reported Outcomes

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

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

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
3-4	In der Betreuung von Patienten mit axialer Spondyloarthritis sollen regelmäßig und in Abhängigkeit des Krankheitsverlaufes die Krankheitsaktivität und körperliche Funktionsfähigkeit ggf. auch unter Zuhilfenahme von Fragebögen (BASDAI und BASFI) bzw. Composite Scores (ASDAS) erfasst werden.		EK

*EK=Expertenkonsens

3.2. Extraskelletale Manifestation

Schlüsselfragen 6 und 22:

- Welche extraskelletalen Manifestationen können bei Patienten mit SpA auftreten und wie sollte das Assessment aussehen (Häufigkeit und welche)?

- Wann sollte eine Mitbehandlung durch den Spezialisten erfolgen?

Extraartikuläre Manifestationen (EAM) an den Augen, der Haut und am Darm liegen bei bis zu 40% der Patienten vor (Tabelle 3) [72], [73]. Die meisten Studien liegen zu Patienten mit AS vor. Einige Kohortenstudien berichten jedoch auch von Häufigkeiten der EAM bei Patienten mit nr-axSpA [74], [75]. Am häufigsten leiden Patienten mit einer axSpA an einer Uveitis (25.8%), einer Psoriasis (9.3%) oder einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) (6.8%) [76]. Bei bis zu 10% der Patienten liegt eine Kombination von EAM vor [72]. Registerdaten aus Spanien haben ähnlich hohe Prävalenzen bei Patienten mit SpA gezeigt [77]. Die Prävalenz der EAM steigt mit zunehmender Krankheitsdauer an [76]. Schwedische Registerdaten zeigen eine erhöhte standardisierte Morbiditätsrate (SMR) bei AS-Patienten mit Uveitis (SMR 34,35 (95%CI 28.55-40.98) und CED (SMR 9.28, 95%CI 7.07-11.97) (Tabelle 3) [78]. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und Osteoporose weisen eine geringere Erhöhung der SMR auf (Tabelle 3).

Extraartikuläre Manifestation	Prävalenz bei AS Patienten, % [72]	Standardisierte Morbiditätsrate, SMR (95%CI) [78]
Uveitis	30 – 50	34,35 (28.55 – 40.98)
CED	4-10	9.28 (7.07 – 11.97)
Psoriasis	10-25	2.94 (2.06–4.08)
Aorteninsuffizienz	1 – 10	
Reizleitungsstörung des Herzens	1 – 33	3.97 (1.90–7.30)
Koronare Herzerkrankung		2.20 (1.77 – 2.7)
Arterielle Hypertonie		1.98 (1.72 – 2.28)
Diabetes mellitus		1.41 (1.10 – 1.78)

Lungenbeteiligung	9 – 88	
Osteopenie	35 – 59	
Osteoporose	11 – 18	4.33 (2.96–6.11)

Tabelle 3: Prävalenz der extraartikulären Manifestationen und Komorbiditäten

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

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

Das Vorhandensein von extraskelettalen Manifestationen hat einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. So konnte z.B. gezeigt werden, dass insbesondere die psychische Gesundheit der Patienten beeinträchtigt ist [79]. Klinische Symptome wie Diarrhoe, Haut- und Nagelprobleme, Augenschmerzen- und/oder -rötungen sowie unerklärter Gewichtsverlust sollten Anlass zu weiteren in der Regel fachspezifischen Untersuchungen geben.

3.2.1. Augenbeteiligung

Bei Patienten mit SpA manifestiert sich die Augenbeteiligung in der Regel als akute anteriore Uveitis (AAU) und kommt bei 18 – 40% der AS Patienten vor [73, 80, 81]. In einer Meta-Analyse mit 29.877 Patienten wurde die Prävalenz mit 32.7% angegeben, bei AS-Patienten ist sie am höchsten (33.2%) [82]. In dieser Analyse war die Prävalenz bei HLA-B27 positiven Patienten am höchsten (OR 4.2) [82]. In der niederländischen OASIS Kohorte war das Vorhandensein einer AAU mit erhöhtem Alter (OR 1.04 (95%CI 1.01 - 1.07), einer längeren Symptombdauer (OR 1.05 (95%CI 1.02 - 1.08) und mit vermehrtem röntgenologischem Schaden (OR 1.02 (95%CI 1.00 - 1.04) assoziiert [83]. In einer französischen Kohorte traten bei 11.7% der Patienten Komplikationen auf [81]. Weitere genetische Assoziationen mit dem Auftreten einer AAU sind beschrieben worden [84].

Umgekehrt weisen Patienten mit einer HLA-B27-assoziierten Uveitis ohne (bisher) bekannte SpA eine hohe Wahrscheinlichkeit auf, eine Sakroiliitis oder periphere Arthritis zu entwickeln [85]. Die AAU ist durch ein schmerzhaftes rotes Auge charakterisiert und tritt meistens akut und typischerweise unilateral auf [86]. Betroffene Patienten berichten von einer Photophobie, verschwommenem Sehen und einer überschießenden Tränenproduktion. Die AAU bildet sich in der Regel nach 1 - 3 Monaten zurück – mit einer deutlichen Tendenz zum Rezidiv in den nächsten Monaten. Patienten mit einer Augenbeteiligung sollten ophthalmologisch mitbetreut werden. Durch eine effektive anti-inflammatorische Therapie und „Ruhigstellung“ der Pupille durch Mydriatika sollen Komplikationen und Risiken für eine dauerhafte Seheinschränkung durch Hypopyon, Synechien, Katarakt, Glaukom oder Makulaödem verringert werden. In der französischen Kohorte mit mehr als 900 SpA Patienten zeigte sich eine Komplikationsrate von 11.7% [81]. Die ophthalmologische Therapie besteht aus der Gabe von topischen Steroiden und Mydriatika (Scopolamin). Peri- und intraokuläre Kortikosteroide und meist hoch dosierte orale Kortikosteroide sind ebenfalls effektiv. NSAR und Methotrexat (MTX) haben nur einen begrenzten Stellenwert. Für das Medikament Sulfasalazin (Disease-modifying antirheumatic drug (DMARD)) gibt es einige Studien, die eine vorbeugende Wirksamkeit belegen [87], [88]. Die Datenlage ist hierzu aber begrenzt. Bei Patienten, die nicht auf die Standardtherapie der AAU ansprechen, kann eine Therapie mit Tumor-Nekrose-Faktor Inhibitoren (TNFi) in Erwägung gezogen werden. Adalimumab ist für die Behandlung der nicht-infektiösen posterioren oder intermediären Uveitis zugelassen [89]. Kontrollierte Studien für die anteriore Uveitis liegen nicht vor. Unter einer Behandlung mit TNFi verringert sich die Inzidenz von Uveitisschüben verglichen mit Plazebo (Plazebo 15.6/100 Patientenjahre; Infliximab 3.4/100 Patientenjahre; Etanercept 7.9/100 Patientenjahre; $p=0.05$) [90]. Adalimumab oder Infliximab sind im Vergleich zum Fusionsprotein Etanercept effektiver in der Verhinderung neuer Schübe oder einer Erstmanifestation einer AAU bei Patienten mit axSpA [91-94]. Bei retrospektiven Studien mit Sulfasalazin als aktivem Vergleichspräparat unterschied sich die Uveitis-Rate im Vergleich zu Etanercept nicht (Etanercept 10.7 (95%CI 5.5 – 17.6), Sulfasalazin 14.7 (95%CI 6.4 – 26.5)) [91]. Eine offene Studie mit Adalimumab zeigte, dass sich die Schubhäufigkeit einer AAU unter Therapie mit Adalimumab verglichen mit Plazebo um ca. 50% senken ließ [95]. Daten zu Certolizumab und Golimumab in Bezug auf AAU liegen nicht vor. Die Studien

mit Secukinumab (IL-17 Blocker) zeigten keine Wirksamkeit bei nicht-infektiöse Uveitis [96, 97].

3.2.2. Gastrointestinale Beteiligung

Bis zu 60% der Patienten mit AS zeigen histologische Zeichen einer Darmentzündung [98]– zumeist ohne klinische Symptome. Ein kleiner Teil dieser Patienten entwickelt mit der Zeit das Vollbild einer CED (entweder einen Morbus Crohn (MC) oder eine Colitis ulcerosa (CU)) [99]. Insgesamt leiden etwa 10% der Patienten mit AS gleichzeitig an einer CED [73]. Andererseits gaben 40% der Patienten in einer CED-Ambulanz muskuloskelettale Beschwerden an [100]. In einer belgischen CED-Kohorte, in der alle 251 Patienten eine Röntgenuntersuchung der SI-Gelenke unabhängig von Rückenschmerzen erhielten, wurde bei 27% eine radiologische Sakroiliitis gefunden [101]. In einer Schweizer CED-Kohorte mit 950 Patienten betrug die Prävalenz der AS nur 2% bei UC bzw. 6% bei MC, aber die der peripheren Arthritis 21% bei UC und 33% bei MC [102]. Die effektive Behandlung der muskuloskelettalen Manifestationen führte bei AS-Patienten auch zu einer Besserung der Darmsymptome [98]. Die Behandlung mit einem Coxib führte bei Patienten mit CED zu keiner Verschlechterung der Darmsymptome [103].

Die Standardtherapie der CED besteht aus der Gabe anti-inflammatorischer Substanzen wie 5-Aminosalizylsäure oder Kortikosteroiden und Immunsuppressiva wie Azathioprin und TNFi [104]. Etanercept ist bei Patienten mit CED unwirksam [105]. In einer aktuellen Metaanalyse konnte jetzt bestätigt werden, dass die gepoolte CED-Rate unter einer Therapie mit TNFi bei Infliximab (0.2 pro 100 Patientenjahre) und Adalimumab (0.6 pro 100 Patientenjahre) gegenüber Etanercept (2.2 pro 100 Patientenjahre) niedriger ist [92]. Selten kann eine CED als paradoxe Reaktion auch unter einer TNFi-Therapie neu auftreten [106]. Secukinumab als IL-17 Blocker zeigte keine Wirksamkeit in der Behandlung eines Morbus Crohn [107]. Die Behandlung der CED liegt in der Hand des Gastroenterologen und sollte darüber hinaus ggf. in Kooperation mit dem Rheumatologen erfolgen.

3.2.3. Beteiligung der Haut

Patienten mit SpA haben nicht selten psoriasiforme Hautläsionen. Bis zu 20% der Patienten mit AS leiden zusätzlich an einer Psoriasis vulgaris. In der deutschen Inzeptionskohorte GESPIC hatten 10-15 % der Patienten mit AS zusätzlich eine Psoriasis vulgaris [74]. Patienten mit Nagelbeteiligung bei Psoriasis haben tendenziell häufiger eine Gelenkentzündung [74].

3.2.4. Weitere betroffene Organsysteme

Herz: Patienten mit AS können als kardiale Manifestationen Reizleitungsstörungen, eine Aortitis und/oder eine Aorteninsuffizienz entwickeln [108], [109]. Die Prävalenz für Reizleitungsstörungen schwankt zwischen 1 - 33% und für die Aorteninsuffizienz zwischen 1 - 10%. In einer aktuellen Analyse aus dem schwedischen Patientenregister (n=27.700 Patienten mit SpA) (NPR) bestätigte sich das erhöhte Risiko für Herzrhythmusstörungen und Aortenklappeninsuffizienz (HR für AV Block: 2,3 (95%CI, 1.6 - 3.3), HR für Vorhofflimmern: 1,3 (95%CI, 1.2 – 1,6), HR für Schrittmacher: 2,1(95%CI, 1.6 – 2,8) und HR für Regurgitation der Aorta: 1,9 (95%CI, 1.3 – 2,9) [110].

Lunge: Restriktive Ventilationsstörungen liegen vornehmlich bei Patienten mit fortgeschrittener AS als Resultat der reduzierten Thoraxbeweglichkeit vor. Zum Teil liegen dabei auch parenchymatöse Veränderungen vor [111], [112], [113].

Niere: Daten zur Beteiligung der Niere stützen sich überwiegend auf einzelne Kohortenstudien und Fallberichte. Es wird überwiegend über Amyloidose berichtet, wobei die Häufigkeit in einer kleinen Fallserien mit 7% angegeben wird [114]. Die Inzidenz von renalen Auffälligkeiten schwankt zwischen 10 - 35% [114, 115]. Patienten mit AS haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Nephrolithiasis [116]. In dieser schwedischen Kohortenstudie konnte als Risikofaktoren das Vorhandensein einer CED sowie einer Nephrolithiasis in der Vorgeschichte herausgearbeitet werden.

3.3. Komorbidität und Mortalität

Bei Patienten mit SpA können Komorbiditäten vorliegen und sollten regelmäßig diagnostiziert und therapiert werden. In der internationalen COMOSPA Studie zur Erfassung von Komorbiditäten und ihrer Screeningstrategie bei Patienten mit SpA waren die häufigsten Komorbiditäten Osteoporose (13%), gastrointestinale Ulzerationen (11%)

und kardiovaskuläre Erkrankungen (3.5%) [117]. Als häufigster Risikofaktor für Komorbiditäten zeigten sich in dieser Studie eine arterielle Hypertonie (34%), Rauchen (29%) und eine Hypercholesterinämie (27%).

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

Eine Vielzahl weiterer Symptome und Komorbiditäten wurde bei Patienten mit SpA beschrieben.

Vitamin D Mangel: In einer Untersuchung der DESIR Kohorte konnte gezeigt werden, dass ein Vitamin D-Mangel mit einer hohen Krankheitsaktivität und einer Adipositas, assoziiert ist. [118].

Die Rate an Depression ist bei Patienten mit axSpA erhöht (Frauen 1,81 (95% CI 1,44-2,24) und Männern 1,49 (95% CI 1,20-1,89) [119-121]. Zudem sind Patienten mit Depression schwieriger analgetisch einzustellen. Daten aus der amerikanischen SpA Kohorte PSOAS zeigen, dass 9.5% der Patienten in der Kohorte dauerhaft Opioiden einnahmen und diese Patienten auch einen höheren Score in einem Depressionsfragebogen (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)) aufwiesen [122].

Adipositas: Auch wenn sich der mittlere BMI bei Patienten in einer niederländischen Fall-Kontrollstudie nicht signifikant von dem der gesunden Vergleichspopulation unterschied, lag bei axSpA Patienten mit Adipositas eine höhere Krankheitsaktivität und eine schlechtere körperliche Funktionsfähigkeit vor als bei normgewichtigen axSpA Patienten [123]. Patienten mit Adipositas sprechen auf eine TNFi Therapie deutlich schlechter als normgewichtige Patienten an (siehe Kapitel 8 Therapie).

Fibromyalgie: Chronifizierte Schmerzen können bei Patienten mit axSpA auftreten. Die Angaben zur Prävalenz der Fibromyalgie schwanken zwischen 20 und 24% [124-126]. Symptome eines generalisierten Schmerzsyndroms werden häufiger von AS als von Patienten mit nr-axSpA geklagt (29% in AS und 19% in nr-axSpA) [124], Patienten mit axSpA und FM zeigen eine niedrigere Ansprechrate auf eine TNFi Therapie als Patienten ohne generalisiertes Schmerzsyndrom [125].

Sexuelle Dysfunktion: In einer kleinen Fall-Kontroll-Studie wird über eine im Vergleich zum Gesunden höhere Rate an sexueller Dysfunktion bzw Symptome des unteren Harntraktes beschrieben [121]. Weitere Studien, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt hätten, wurden allerdings nicht identifiziert.

3.3.1. Kardiovaskuläres Risiko

Als wesentlicher Faktor für akzelerierte Arteriosklerose ist die unbehandelte systemische Entzündung, wie sie auch bei Patienten mit AS vorliegen kann, identifiziert worden. Bei AS Patienten liegt eine um 20-40% erhöhte kardiovaskuläre Mortalität vor [127]. Eine kanadische Fall-Kontroll-Studie mit 21473 Patienten mit AS berechnete die vaskuläre Mortalität mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,36 (95% CI 1,13-1,65), wobei die zerebrovaskuläre Mortalität mit einer HR 1,60 (95% CI 1,17-2,2) und die kardiovaskuläre Mortalität mit einer HR 1,35 (95% CI 1,07-1,70) berechnet wurde [128]. AS Patienten haben verglichen mit Kontrollen eine höhere Arteriosklerose-Prävalenz, wobei die Breite der Intima Media Verdickung mit der Höhe der Krankheitsaktivität assoziiert ist [127, 129-131]. Einzelne Studien konnten jedoch keinen Unterschied in der Ausprägung der subklinischen Arteriosklerose bei Patienten mit AS im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung identifizieren [132], [133], [134]. Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko konnte in der großen Studie des schwedischen Patientenregisters bestätigt werden [110, 135]. Die Herzinfarkt-Prävalenz von Patienten mit AS war bei einer niederländischen Patientenbefragung mit 4.4% im Vergleich zu 1.2% in der niederländischen Bevölkerung erhöht [136]. Die Alters- und Geschlechts-adjustierte OR als AS Patient einen Herzinfarkt zu erleiden lag bei 3.1 (95%CI 1.9 – 5.1). Eine Meta-Analyse zeigte dagegen keine Erhöhung der Herzinfarktinzidenz (risk ratio 1.88, 95%CI 0.83 – 4.28). Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, war in dieser Analyse ebenfalls nicht erhöht [137]. In einer kleinen chinesischen Fall-Kontrollstudie konnten zwischen AS Patienten und gesunden Kontrollen keine Unterschiede in der Herzfunktion (echokardiografisch ermittelt) gezeigt werden [131]. Eine hohe Krankheitsaktivität war bei AS-Patienten mit einer Verschlechterung des Lipidprofils assoziiert [138]. Eine weitere Studie mit Fokus auf Serumparameter wie asymmetric dimethylarginin (ADMA) Spiegel bestätigt die eingeschränkte Endothelfunktion [139].

Die anti-entzündliche Wirkung einer Therapie mit TNFi hat möglicherweise auch Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko. Zwei unkontrollierte Studien zeigen unter einer TNFi Therapie ein verbessertes Lipidprofil [140], [141]. Unter Etanercept wurde bei Patienten mit AS eine verbesserte mikrovaskuläre Funktion festgestellt [142]. Die EULAR (European League against Rheumatism) hat für Patienten mit Arthritis Evidenz-basierte Empfehlungen zum Management des kardiovaskulären Risikos herausgegeben, die uneingeschränkt auch für Patienten mit axSpA gelten [143].

3.3.2. Müdigkeit

Ein wesentlicher Faktor der Morbidität bei Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen ist die oft als belastend empfundene Müdigkeit, die nach der Klage über Schmerzen und Steifigkeit als dritthäufigstes Symptom von den Patienten genannt wird [144]. Die Fatigue Symptomatik tritt signifikant häufiger bei AS Patienten als bei gesunden Kontrollen auf [145]. Aus pathophysiologischen Überlegungen heraus kann die Fatigue dem gestörten Nachtschlaf aufgrund von Schmerzen oder aufgrund der chronischen Entzündung und der daraus resultierenden Erschöpfung zugeordnet werden. Die Angabe zur Prävalenz der Müdigkeit und Abgeschlagenheit schwanken zwischen 53 und 68%, wobei verschiedene Definitionen als auch verschiedene Schweregradeinteilungen zur Erfassung der Prävalenz verwendet wurden [146],[145, 147, 148]. Das Ausmaß der Müdigkeit ist mit der Höhe der Krankheitsaktivität und der psychischen Gesundheit (gemessen mit SF-36) assoziiert [149, 150]. Die Prävalenz der Müdigkeit ist bei Frauen im Vergleich zu Männern erhöht und kann auch schon früh im Krankheitsverlauf als limitierender Faktor auftreten [40, 144, 149, 151]. Im klinischen Alltag ist es am sinnvollsten für die Quantifizierung der Müdigkeit (Fatigue) die 1. Frage des BASDAI zu verwenden (siehe Kapitel 7.1.1.) [144]. Wie auch schon in interventionellen Studien gezeigt, konnte in einer aktuellen Kohortenstudie erneut gezeigt werden, dass sich die Anzahl der Patienten mit schwerer Fatigue Symptomatik unter einer TNFi-Therapie signifikant reduzieren lässt (87.8% vs 72.7%, $p < 0,0001$) [148, 152, 153]. Der Einfluss einer Fatigue Symptomatik auf die Arbeitsproduktivität ist naheliegend und konnte auf Gruppenebene auch bei AS Patienten gezeigt werden [154].

Der gestörte Nachtschlaf kann durch Rückenschmerzen entstehen, aber auch durch Depressionen oder Ängste ausgelöst werden. In einer chinesischen Fall-Kontrollstudie

zeigte sich eine reduzierte Schlafqualität bei 35,4% der AS Patienten im Gegensatz zu 22,9% der Kontrollpatienten [120].

3.3.3. Mortalität

Die standardisierte Mortalitätsrate (SMR) liegt bei AS-Patienten zwischen 1,33 und 1,8 [155], [156], [157]. In einer aktuellen Fall-Kontroll-Studie aus Schweden wird die Mortalität mit einer HR von 1.60 (95% CI 1.44 - 1.77) angegeben [157]. In dieser Kohorte zeigte sich ein höheres Mortalitätsrisiko für Frauen (HR=1.83, 95% CI 1.50 - 2.22) gegenüber Männern (HR=1.53, 95% CI 1.36 - 1.72). Komorbiditäten, Hüft-TEP Implantation und ein niedriger Bildungsstandard wurden als Prädiktoren für Tod identifiziert. In einer britischen Fall-Kontroll-Studie zeigte sich, dass Patienten, die neu mit Statinen behandelt wurden, ein höheres Überleben zeigten als Patienten ohne Statintherapie (HR 0.63 (95% CI 0.46 - 0.85) [158]. Aktuelle schwedische Registerdaten mit 677 AS Patienten zeigten bei einer SMR von 1,61 (95%CI 1,29 – 1,93) einen Unterschied zwischen den Geschlechtern (männlich 1,63 versus weiblich 1,38, $p < 0.001$) [159]. Die Haupttodesursache waren Herz-Kreislaufkrankungen (40%), gefolgt von malignen Erkrankungen (26,8%) und Infektionen (23,2%). Die höhere Mortalität bei Männern konnte in der kanadischen Fall-Kontrollstudie bestätigt werden (HR für Männer vs. Frauen 1,82 (95% CI 1,33-2,48, $p < 0,001$). Folgende Faktoren waren mit einer reduzierten Überlebensrate assoziiert: Diagnoseverzögerung (OR 1,05), erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) (OR 2,68), Arbeitsunfähigkeit (OR 3,65) und der Umstand, dass keine NSAR Therapie durchgeführt wurde (OR 4,35). Die Reduktion der Mortalität bei Gebrauch von NSAR (HR, 0,1 (95% CI 0,-0,61, $p = 0,01$) zeigte sich auch in der kanadischen Fall-Kontrollstudie, die zudem eine Risikoreduktion durch Statine zeigte (HR 0,25 (95% CI 0,13-0,51, $p < 0,001$) [128]. Die Lebenserwartung ist bei weniger stark betroffenen Patienten mit SpA wohl nicht erheblich vermindert. Schwer betroffene AS-Patienten haben aber ein erhöhtes Risiko früher zu versterben - vor allem an Herz-Kreislauf-, Nieren- und Atemwegserkrankungen sowie an Amyloidose [160].

Die Mortalität bei hospitalisierten AS Patienten ist hauptsächlich durch eine vorliegende HWS Fraktur und begleitender Rückenmarksverletzung (OR 13.43 (95% CI 8.00–22.55) bzw durch eine Sepsis (OR 7.63 (95% CI 5.62–10.36) erhöht [161].

Eine deutsche Untersuchung an AS-Patienten, die in den 40er bis 70er Jahre eine Radium-Therapie erhalten hatten, zeigte ein erhöhtes Risiko für akute myeloische

Leukämie: es wurden 11 Fälle berichtet, es waren aber nur 2,9 Fälle erwartet worden ($p < 0.001$) [162].

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
3-5	Extraskellettale Manifestationen und Begleiterkrankungen wie zum Beispiel gastrointestinale und/oder kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. deren Risikofaktoren sollten regelmäßig evaluiert und therapiert werden.	B	3b

4 Klassifikations- und Diagnosekriterien

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

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

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

In Ablösung der ESSG (European Spondylarthropathy Study Group)- und Amor-Kriterien wurden 2009 die ASAS-Klassifikationskriterien für axiale und periphere SpA publiziert [2, 163], [164], [165]. Auf die Klassifikation und Diagnostik der peripheren SpA wird in der vorliegenden Leitlinie nicht eingegangen, da sich die Leitlinie auf die axiale SpA konzentriert. Die Diagnostik und Therapie von unspezifischen Kreuzschmerzen wird in der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) „Nicht spezifischer Kreuzschmerz“ thematisiert [166].

Die ASAS-Kriterien erfordern als Eingangskriterium die Präsenz von chronischen Rückenschmerzen ≥ 3 Monate und ein Patientenalter von < 45 Jahren bei Beginn der Symptomatik. Wenn dieses Eingangskriterium bei einem Patienten vorliegt, kann die

weitere Abklärung der Verdachtsdiagnose axiale SpA anhand eines klinischen Armes (HLA-B27 plus \geq zwei weitere SpA-Kriterien) oder eines bildgebenden Armes (Sacroiliitis in der Bildgebung plus \geq 1 weiteres SpA-Kriterium) erfolgen (siehe Abbildung 2). Im Kapitel 5.2.1. wird auf den diagnostischen Nutzen der einzelnen SpA-Parameter eingegangen. Die Kriterien weisen eine Sensitivität von 82,9 und eine Spezifität von 84,4% auf, wenn das gesamte Set getestet wurde. Wenn nur der bildgebende Arm alleine getestet wurde, liegen eine Sensitivität von 66,2% und eine Spezifität von 97,3% vor [2], [167]. Die Spezifität ist damit für die ASAS-Klassifikationskriterien besser als für die Amor und ESSG-Kriterien (siehe Tabelle 4). Inzwischen ist auch die Validität der ASAS Klassifikationskriterien mittels einer Längsschnittuntersuchung bestätigt worden, sowie die Validität der ASAS Klassifikationskriterien in der Routineversorgung in einer unabhängigen Kohorte bestätigt worden [168, 169]. Der positive prädikative Wert (PPV) lag in der Längsschnittuntersuchung bei 92,2% (axSpA 93,3) und der negative prädikative Wert 62,0%. In der französischen DESIR Kohorte konnte zudem die externe Validität des klinischen und des Bildgebungsarm gezeigt werden [170].

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

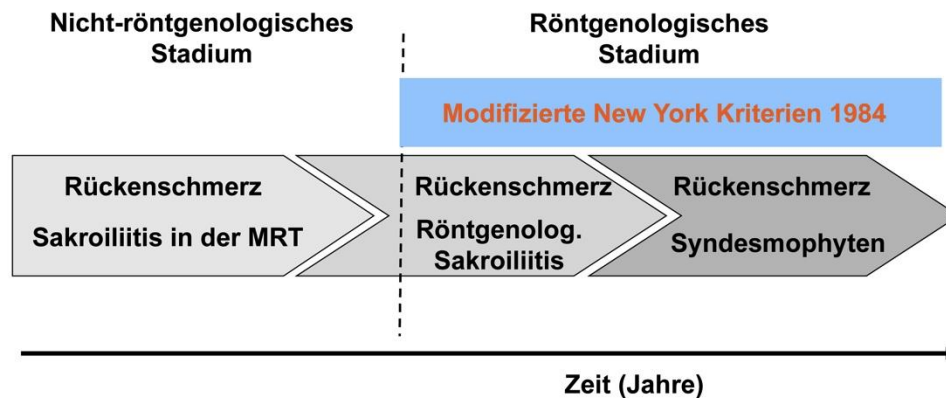
Kriterien	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Kommentar
ASAS Kriterien axiale SpA	82.9	84.4	
ESSG	72.4	66.3	
Modifizierte ESSG	85.1	65.1	mit MRT
Amor	69.3	77.9	
Modifizierte Amor Kriterien	82.9	77.5	mit MRT

Tabelle 4: Diagnostische Testgütekriterien der einzelnen Klassifikationskriterien

Die ASAS Klassifikationskriterien dienen zur Klassifikation von Patienten und sind NICHT primär für die Diagnosestellung für diese Patienten entwickelt worden (Abbildung 1 und 2). Die Kriterien ermöglichen die Durchführung von Studien. Rheumatologen können die Klassifikationskriterien aber nichtsdestoweniger zur Bestätigung ihrer Diagnose heranziehen. Da die Sensitivität dieser Kriterien aber ‚nur‘ etwas höher als 80% ist, ist davon auszugehen, dass es SpA-Patienten gibt, die die Erkrankung haben - ohne dass sie die genannten Kriterien erfüllen (ca. 20%). Dies sollte aber immer fachärztlich begründet werden. Da die Spezifität ebenfalls nur 80-85% beträgt, wird es auch Patienten geben, die die Klassifikationskriterien formal erfüllen, die aber keine axiale SpA haben. Die ASAS-Klassifikationskriterien sind für die gesamte Gruppe der Patienten mit axialer SpA entwickelt worden, d.h. in dieser Gruppe sind sowohl Patienten ohne strukturelle Veränderungen als auch Patienten mit strukturellen Veränderungen in den SI-Gelenken eingeschlossen. Die erstere Gruppe wird als nicht-röntgenologische axiale SpA (nr-axSpA), die letztere als AS bezeichnet¹.

¹ Die Mehrzahl der in dieser Leitlinie genannten Studien bezieht sich auf Patienten mit AS. Gerade in jüngster Zeit sind aber auch viele Studien, die Patienten mit nr-axSpA umfassen, publiziert worden. Im klinischen Alltag hat diese artifizielle Einteilung nur eine untergeordnete Bedeutung und spielt im Wesentlichen eine Rolle bei der Indikation für eine Biologika Therapie. Die überwiegende Anzahl der medikamentösen Therapien ist in Deutschland für Patienten mit AS. Seit 2012 sind bis auf Infliximab alle TNFi für die Behandlung symptomatischer Patienten mit nr-axSpA und objektivem Entzündungsnachweis* zugelassen (Kapitel 8.4.2.).

Axiale Spondyloarthritis



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

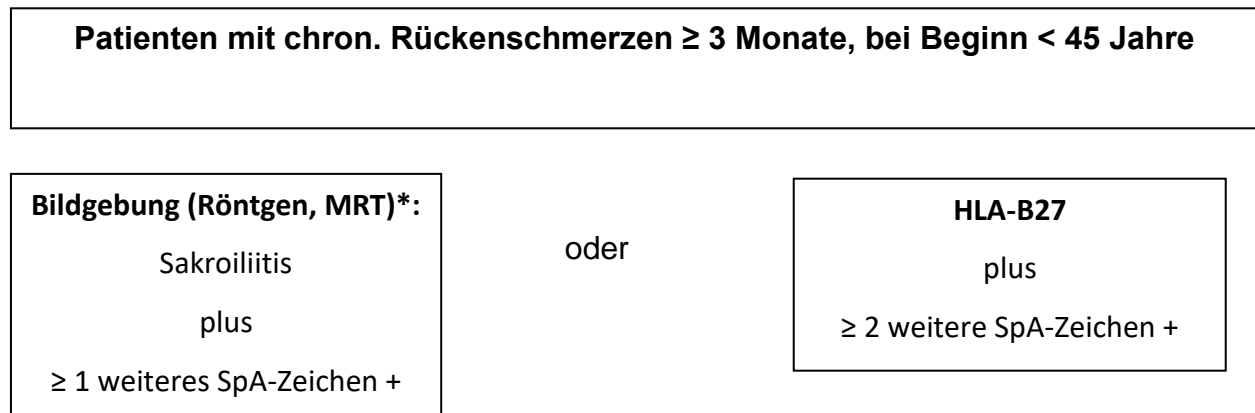


Abbildung 1: Verlauf der axialen Spondyloarthritis (Publikation mit Genehmigung durch ASAS, www.asas-group.org)

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

Die ASAS Klassifikationskriterien für die axiale SpA dienen der Kategorisierung von Patienten in Studien. Die klinische Diagnose kann auf die Präsenz von SpA Variablen wie sie in den Klassifikationskriterien benannt sind, beruhen, die Diagnosestellung umfasst aber immer eine klinische Bewertung des Krankheitsbildes. Je mehr SpA Parameter bei einem Patienten vorliegen, umso eher wird auch die Diagnose einer axialen SpA gestellt werden, wie dies z.B. in der niederländischen Frühkohorte SPACE gezeigt werden konnte [171]. In demselben Kollektiv untersuchten die niederländischen Kollegen auch die Frage, welche der SpA Variablen zur Diagnosestellung einer SpA beigetragen, wenn bei Patienten keine oder nur eine SpA Variable vorliegt [172]. Als wichtige SpA Variablen wurde in dieser Studie das Vorhandensein von einer Sakroiliitis bzw. einem positiven HLA-B 27 Befund identifiziert. In der spanischen ESPERANZA Kohorte konnte die Bedeutung des Vorhandenseins einer Sakroiliitis unterstrichen werden [173]. Der Nachweis einer

Sakroiliitis im MRT (LR 6,6) oder Sakroiliitis im konventionellen Röntgenbild (pos. LR 31,3) sowie periphere Arthritis (pos. LR 8,9) wies eine hohe diagnostische Aussagekraft auf. Eine geringe diagnostische Aussagekraft wies jedoch die SpA Variable familiäre Disposition (pos. LR 1,5), gutes Ansprechen auf NSAR (pos. LR 1,6), entzündlicher Rückenschmerz (pos. LR 2,3) und HLA B27 (pos. LR 2,8) auf. In dieser Kohorte waren allerdings auch nur 48% der Patienten HLA B27 positiv.



* Sakroiliitis in der Bildgebung:

- Aktive (akute) Entzündung in der MRT, gut vereinbar mit einer SpA-assoziierten Sakroiliitis
- oder
- Definitive röntgenologische Sakroiliitis (Strukturveränderungen) gemäß den mod. NY Kriterien

+ zusätzliche SpA Zeichen

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

Abbildung 2: ASAS-Klassifikationskriterien für die axiale SpA

4.2. Modifizierte New-York-Kriterien

Die auf der Basis der modifizierten New-York-Kriterien vorgenommene Differenzierung zwischen den verschiedenen Ausprägungen von strukturellen Veränderungen der SI-Gelenke beruht auf dem Schweregrad der röntgenologischen Veränderungen in diesen Gelenken und berücksichtigt darüber hinaus auch klinische Parameter (siehe Tabelle 5) [174]. Für die Diagnose einer AS ist ein Grad ≥ 2 beidseits oder ≥ 3 unilateral gefordert (siehe Kapitel 6.1.1.1.).

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

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

Die Unterscheidung zwischen Patienten mit (=AS) und ohne (=nr-axSpA) nativ-röntgenologisch sichtbaren strukturelle Veränderungen in den SI-Gelenken ist primär eine historische Unterteilung, die zum Teil auch zulassungstechnische Aspekte hat. Zur Beschreibung des Schweregrades der Erkrankung können die genannten Kriterien begrenzt hilfreich sein. In der klinischen Präsentation unterscheiden sich Patienten mit AS und nr-axSpA nur hinsichtlich des Ausmaßes des strukturellen Schadens und der Entzündungsaktivität, jedoch nicht hinsichtlich subjektiver Parameter wie Schmerz, Funktionseinschränkung und anderen Patienten-berichteter Endpunkte [75, 175, 176]. Einzelne Studien zeigen jedoch auch eine stärkere Beeinträchtigung der nr-axSpA Patienten [177].

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
4-1	Die Diagnosestellung einer axialen SpA soll aufgrund von Anamnese, klinischer Untersuchung, Laborbefunden, Bildgebung und unter Berücksichtigung von Differenzialdiagnosen erfolgen.		EK
4-2	Die ASAS-Klassifikationskriterien beinhalten wichtige Parameter der axialen SpA, können die oben beschriebene Diagnosefindung aber nicht ersetzen.	Statement	

*EK=Expertenkonsens

5 Erstdiagnose / Überweisungsstrategie

Schlüsselfrage 4: Welches Ausmaß an Labor/Röntgen ist in der Primärversorgung vernünftig?

5.1. Rationale und Ziele für eine verbesserte Frühdiagnostik

Unter den rheumatischen Erkrankungen zeichnet sich die AS durch eine lange Zeitdauer zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung aus. Die mittlere Zeit der Diagnoseverzögerung schwankt und beträgt zwischen 5 und 14 Jahren [16], [17]. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass nicht ein einzelnes Symptom wegweisend für die Diagnose ist, sondern dass die relativ wenigen betroffenen Patienten aus der großen Gruppe der Patienten mit unspezifischen Kreuz- oder Rückenschmerzen möglichst optimal selektiert werden müssen. Das Ziel der vorliegenden Leitlinie ist es deshalb, möglichst evidenzbasierte aber auch praktikable Empfehlungen für die Frühdiagnostik bzw. die Überweisung in der Primärversorgung zu geben und die Häufigkeit von Diagnoseverzögerungen zu minimieren. Die Praktikabilität soll dadurch gewährleistet werden, dass die zu erhebenden Variablen einfach zu verwenden sind, dass sie sicher als auffällig oder unauffällig zu identifizieren sind und dass die Auswertung der Variablen zuverlässige Ergebnisse erzielt [178].

Das Ziel einer frühen Diagnosestellung bei Patienten mit axialer SpA ist die rechtzeitige Sicherstellung einer optimalen Therapie und die Vermeidung unnötiger weiterer Diagnostik und nicht indizierter Therapie. Grundsätzliches Ziel ist auch die Verhinderung struktureller Schäden, das bedeutet Vermeidung von Funktionseinbußen und von

Knochenneubildung. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass das Auftreten struktureller Schäden bei Patienten mit axialer SpA variabel ist. In einer Kohorte von Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz, die kürzer als 2 Jahre bestanden, hatten 20% der Patienten bereits strukturelle Veränderungen in den SI-Gelenken [179]. Es ist darauf hinzuweisen, dass 2/3 der Patienten mit AS nicht fachrheumatologisch, sondern allgemeinmedizinisch versorgt werden. Dies konnte unabhängig voneinander in einem schottischen und einem US-amerikanischen Register gezeigt werden [180, 181].

5.2. Untersuchte Variablen

Die getesteten Variablen und die untersuchten Populationen unterscheiden sich in den einzelnen Studien. Klinische Variablen wurden allein oder in Kombination mit HLA-B27 und/oder bildgebender Diagnostik getestet. Klinische Variablen, die durch einfache Befragung der Patienten erhoben wurden, sind am häufigsten untersucht worden. Keine der getesteten Variablen ist als Einzelparameter zu empfehlen, da Sensitivität und Spezifität nicht ausreichen, um eine Frühdiagnostik praktikabel zu gestalten. Die Erhebung von mehreren Variablen (sogenannte Sets) erhöht die Aussagekraft deutlich. Die Leitlinien-Autoren stellen in diesem Kontext aber klar, dass das alleineige erfüllen von Klassifikationskriterien NICHT die Diagnose einer axialen SpA sichern kann.

Für die Bewertung der einzelnen Variablen sind Sensitivität, Spezifität und LR von besonderer Bedeutung. Die LR gibt an, um wie viel Mal häufiger ein positives Testresultat bei Personen mit Erkrankung im Vergleich zu Personen ohne Erkrankung vorkommt. Die Vortestwahrscheinlichkeit ist die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient an einer gewissen Krankheit leidet, bevor Zusatzinformationen aus einem diagnostischen Test vorliegen. Die Vortestwahrscheinlichkeit ergibt sich aus der Prävalenz der Erkrankung unter näher zu definierenden Umständen der Erhebungsart (z.B. Versorgungsprävalenz vs. Bevölkerungsprävalenz). So unterscheidet sich die Prävalenz in der Bevölkerung von der Prävalenz in einer bestimmten Praxis oder Ambulanz. Anamnestische Daten (z.B. Risikofaktoren) und Befunde der klinischen Untersuchung können ebenfalls eine Rolle spielen. Das heißt, dass die Vortestwahrscheinlichkeit auch dadurch beeinflusst wird, ob die Vorstellung des Patienten im primärärztlichen oder im fachärztlichen Bereich erfolgt. Die Nachtestwahrscheinlichkeit ist die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung nach

Vorliegen von Testergebnissen. Die entsprechenden Parameter sind für die einzelnen Variablen der Unterkapitel 2.1. bis 2.3. in Tabelle 6 aufgeführt.

5.2.1. Klinische Variable

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

5.2.1.1. Rückenschmerz, entzündlicher Rückenschmerz

Das zentrale Symptom bei Patienten mit axialer SpA ist der chronische Rückenschmerz (> 3 Monate) (siehe Kapitel 3.1.1.1). Die Prävalenz der AS innerhalb einer Gruppe von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen in Allgemeinpraxen wird zwischen 1 und 5% (China 11%) geschätzt [15], [182, 183], [184]. Die neuesten Daten zur Prävalenz des entzündlichen Rückenschmerzes in der Allgemeinbevölkerung stammen aus den US-amerikanischen NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2009-2010 Daten [185]. Die Prävalenz wird hier mit Werten zwischen 5 und 6% angegeben (Schwankung beruht auf der Analyse verschiedener Kriterien-Sets). Als typisches Charakteristikum für die axiale SpA gilt der entzündliche Rückenschmerz (ERS) (siehe Kapitel 3.1.1.1.). Die Abklärung, ob ein ERS vorliegt oder nicht, setzt eine gewisse Erfahrung bei dem Untersucher voraus. In einer britischen Befragung konnten nur 5% der Hausärzte im Bezirk Norfolk (n=186) alle Charakteristika des ERS nennen [186]. Tatsächlich ist bei etwa einem Drittel der Patienten nicht einfach zu entscheiden, ob ein ERS vorliegt oder nicht [187] [178], [188]. Zudem gibt es verschiedene Definitionen des ERS (siehe Kapitel 3.1.1.1). In einer deutschen Kohorte von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, die vor dem 45. Lebensjahr begonnen hatten, wurden die einzelnen Variablen für den ERS untersucht [189]. Es konnten Parameter identifiziert werden, die prädiktiv für eine positive Diagnosestellung waren und die in der Primärversorgung ohne apparativen Aufwand erhoben werden können (siehe Tabelle 7). Diese Variablen zeigen eine Sensitivität von 52,2% und eine Spezifität von 74,6%. Die positive LR liegt bei 2,8 und die negative LR bei 0,64. Interessanterweise zeigte die Variable „Morgensteifigkeit >

30 Minuten“ in dieser Kohorte in der Regressionsanalyse keine signifikanten Unterschiede.

In einer weiteren deutschen Kohorte konnte bei 57.9% der überwiesenen Patienten die Diagnose einer axialen SpA gestellt werden, wenn ERS in Kombination mit einem positiven HLA-B27-Befund vorlag [187]. Wenn allerdings nur ERS ohne HLA-B27 und ohne bildgebende Hinweise auf eine SpA vorlag, konnte die Diagnose axiale SpA nur in 16.2% der Fälle gesichert werden [190]. Entzündlicher Rückenschmerz ist somit also ein wichtiges Leitsymptom, der diagnostische Wert allein ist jedoch begrenzt.

5.2.1.2. Ansprechen auf NSAR

Patienten mit SpA sprechen im Vergleich zu Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen deutlich besser auf eine NSAR-Therapie an - deshalb ist dies auch als Parameter in die ASAS-Klassifikationskriterien für axiale SpA (siehe Kapitel 4) aufgenommen worden [25]. Die NSAR Variable zeigt eine Sensitivität von 61-93% und eine Spezifität von 48 – 85% bei einer positiven LR von 1.8 bis 5.1. Zur Verwendung dieser Variablen im hausärztlichen Bereich ist aber zu bedenken, dass nicht alle Patienten auch NSAR einnehmen. Es ist zu betonen, dass das Ansprechen auf NSAR nach 24 bis 48 Stunden vor allem dann gewertet werden kann, wenn die Maximaldosis des entsprechenden NSAR eingenommen wurde.

5.2.1.3. Extraspinale Manifestationen

Bei Verdacht auf SpA ist es empfehlenswert, die Patienten auf das Vorhandensein bzw. die Anamnese von peripherer Arthritis, Enthesitis (oder Fersenschmerz), Psoriasis vulgaris und anteriorer Uveitis zu befragen. Bei diesen Variablen sollte die niedrige Sensitivität bei allerdings hoher Spezifität (Sensitivität schwankt zwischen 5 und 62%, Spezifität schwankt zwischen 89 und 99%) grundsätzlich beachtet werden. In einer Untersuchung mit chronischen Rückenschmerzpatienten zeigte sich, dass die Anamnese einer Uveitis eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Diagnose einer AS mit sich bringt (OR 7.2) und dass die Anamnese einer Enthesitis (OR 2.7) und einer Psoriasis (OR 3.6) ein erhöhtes Risiko birgt, eine nr-axSpA zu haben [189].

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

Familienanamnese	25	96	6.4	25	4	Gering	Moderat	0
Laborparameter								
HLA-B27	83 - 96	90 - 96	9.0	32	3	Moderat	Sehr gut	+++
BSG / CRP	38 - 69	67 - 80	2.5	11.6	10	Moderat	Gut	0
Bildgebung								
MRT (Sacroiliitis)	90	90	9.0	32	3	Hoch	Moderat	+
Röntgen (Sacroiliitis)	80	80	4	17.4	5	Moderat	Moderat	+

modifiziert nach Sieper et al. [178] und Rudwaleit et al. [39]

Tabelle 6: Parameter der Frühdiagnostik der axialen SpA

5.2.1.4. Manifestationsalter

Wenn bei Patienten die chronischen Rückenschmerzen im jungen Alter beginnen, ist das Risiko an einer axialen SpA zu erkranken erhöht (OR 2.6 (95% CI 1.5 – 4.5) [189]. In den verschiedenen Untersuchungen zur Selektion von hilfreichen Variablen zur Identifizierung von Patienten mit SpA ist das Alter mit unterschiedlichen Grenzwerten festgelegt. Daher schwanken die Altersangaben zwischen 35 und 45 Jahren.

5.2.2. Variablen Labor

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

5.2.2.1. HLA-B27

Bei Verdacht auf SpA ist die Bestimmung von HLA-B27 empfehlenswert. Der Nachweis von HLA-B27 weist eine gute Sensitivität (83 – 96%) und eine hohe Spezifität (90 – 96%) mit einer positiven LR von 9.0 auf [39]. Zu beachten ist, dass ein positiver HLA B27-Befund allein keinesfalls die Diagnose sichert. In der Primärversorgung müssen die nicht geringen Testkosten von HLA-B27 berücksichtigt werden, eine gesundheitsökonomische Analyse liegt hierzu allerdings bis jetzt nicht vor.

Eine Verlaufskontrolle des HLA B27 ist nicht sinnvoll. Dies gilt sowohl für HLA-B27-positive als auch für -negative Befunde, da die kommerziellen Testverfahren nur wenig falsch negative Befunde produzieren (2-3%).

Abhängig von der untersuchten Kohorte sind im Mittel 80-95% der Patienten mit AS HLA-B27 positiv. Betrachtet man die Gesamtgruppe der Patienten mit axialer SpA inklusive der nr-axSpA, fällt dieser Durchschnittswert auf 60 – 85% [74], [191]. HLA-B27-positive Patienten mit axialer SpA haben insgesamt einen schwereren Verlauf [16], [192], [193], [194], [195], [196], [197]. Kohortenstudien haben gezeigt, dass die HLA-B27-positiven Patienten früher erkranken, eine höhere Krankheitsaktivität aufweisen, an größeren funktionellen Einbußen leiden und häufiger eine Uveitis und kardiale Manifestationen entwickeln, während HLA-B27-negative Patienten später und meist weniger schwer

erkranken, sie leiden aber häufiger an Psoriasis vulgaris und/oder einer CED [192]. Bei Patienten mit einer kurzen Krankheitsdauer haben HLA-B27 positive Patienten häufiger als HLA-B27 negative Patienten eine im MRT nachweisbare Entzündung in den SI-Gelenken (OR 2.13) [193]. HLA-B27 und männliches Geschlecht beeinflussen unabhängig voneinander die Wahrscheinlichkeit eine kernspintomografisch nachweisbare Sakroiliitis aufzuweisen [194]. In dieser Studie ist bei HLA-B27 negativen Patienten ohne kernspintomografisch nachweisbaren Sakroiliitis die Wahrscheinlichkeit ein positives MRT nach 2 Jahren entwickelt zu haben nur 5%. Für die Schwere der Erkrankung scheint es unwichtig zu sein, ob HLA-B27 homozygot vorliegt [197]. Die Analyse von HLA-B27 Polymorphismen ist für die klinische Versorgung ebenfalls nicht relevant [198].

5.2.2.2. CRP und BSG

Die Bestimmung von CRP und/oder Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) kann zur Abklärung der Verdachtsdiagnose axiale SpA eingesetzt werden, aber nur etwa die Hälfte der Patienten mit axialer SpA weisen erhöhte Spiegel der Entzündungsparameter auf [74], [199]. Die Post-Test-Wahrscheinlichkeit eines erhöhten CRP oder der BSG liegt nur bei 12%. Die Sensitivität erhöhter Entzündungszeichen liegt zwischen 38 und 69%, Spezifität bei 67 – 80% und die positive LR bei 2,5 [39]. Wegen der geringen Kosten wird die Bestimmung des CRP in der Primärversorgung aber häufig durchgeführt und kann bei erhöhten Werten differenzialdiagnostisch hilfreich sein, da Patienten mit nicht spezifischen Kreuzschmerzen im Prinzip keine erhöhten Entzündungszeichen aufweisen. Siehe auch ausführliche Darstellung von CRP und BSG im Kapitel 6.2.

5.2.3. Variablen der bildgebenden Diagnostik

Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Patienten die Verdachtsdiagnose einer axialen SpA bestätigt wird, ist bei Vorliegen von strukturellen Läsionen im konventionellen Röntgenbild oder von kernspintomografisch darstellbaren Entzündungen im SI-Gelenk hoch (sie ist nicht 100%, da auch Differentialdiagnosen zu erwägen sind wie stärkere mechanische Belastung oder auch in seltenen Fällen mal infektiologische Ursachen). Der Vorteil der MRT-Diagnostik ist die hohe Sensitivität und Spezifität. In der Berliner Kohorte

war die MRT Untersuchung die sensitivste Methode zur Diagnose einer axialen SpA (69.7%) [190]. Hervorzuheben bleibt aber, dass in dieser Kohorte die Mehrzahl der überwiesenen Patienten eine radiologisch nachweisbare Sakroiliitis aufwiesen verglichen mit den (wenigen) Patienten, die aufgrund einer im MRT darstellbaren Sakroiliitis überwiesen wurden. Wegen der für Patienten mit entzündlichen Rückenschmerzen oft nicht optimalen Initial-Bildgebung (z.B. aufgrund einer falschen Methodenwahl oder einer ungünstigen Auswahl des Bildbereiches) sollte die Indikation für Bildgebung bei Patienten in der Primärversorgung eher zurückhaltend gestellt werden.

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

5.2.4. Kombination von Variablen

Das Ziel, selektiv Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für axiale SpA zur weiteren Abklärung bzw. Diagnosesicherung zum Rheumatologen zu überweisen, gelingt am besten mit einer Kombination von Variablen. Einzelvariablen können nur eingeschränkt verwendet werden, aber die Kombination von mehreren Variablen erhöht die prädiktive Aussagekraft. Alle oben genannten Strategien beruhen auf einer Kombination von Variablen [187, 189, 190, 200]. In einer niederländischen Kohorte wurde bei 364 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen überprüft, welche Variablen der ASAS Klassifikationskriterien bei Patienten mit Rückenschmerzen vorliegen [201]. Hierbei zeigte sich, dass die Variablen ERS, positive Familienanamnese, gutes Ansprechen auf eine NSAR Therapie und Symptombdauer hinweisend für die Diagnose einer axSpA sein können. Allerdings wurde in dieser Studie das Erfüllen der ASAS Klassifikationskriterien gleichgesetzt mit der Diagnosestellung einer axSpA – welches der Verwendung von Klassifikationskriterien zuwiderläuft (siehe Kapitel 4). In einer US amerikanischen Untersuchung zeigte sich, dass bei 63% der Risiko-Patienten (18-44 Jahre alte Patienten mit Rückenschmerzen) in 101 zufällig ausgewählten rheumatologischen Praxen, die ASAS Klassifikationskriterien positiv waren, woraus sich eine nationale Prävalenz von 0,70% (95%CI 0,38-1,1%) ergibt [183].

Der Vorteil von Überweisungsstrategien, die auf einer Kombination aus Variablen bestehen, konnte in der internationalen RADAR Studie gezeigt werden [202]. Wenn drei Variablen (ERS, Sakroiliitis oder HLA-B27) kombiniert wurden konnte die Diagnose

axSpA bei einem Drittel der Patienten gestellt werden. Wenn mehr als drei Variablen (z.B. Familienanamnese, gutes Ansprechen auf eine NSAR Therapie, Vorhandensein von EAM) berücksichtigt werden konnten, wurde die Diagnose bei 35.6% der Patienten gestellt. Innerhalb der SPACE Kohorte wurde evaluiert, welche Überweisungsstrategie eine hohe diagnostische Wertigkeit hat [203]. Es wurde geziegt, dass keine der Überweisungsstrategien auf internationaler Ebene uneingeschränkt empfohlen werden kann, da sie entweder zu zeitaufwendig oder zu kostenintensiv sind.

Aufgrund der hohen Prävalenz chronischer Rückenschmerzen in der Allgemeinbevölkerung ist die Frage, welche SpA Variablen zur Selektion geeigneter Patienten in besonders hohem Maße beitragen, relevant. Auf die diagnostische Wertigkeit verschiedener Variablen wurde bereits im Kapitel 4.1 eingegangen. In der spanische EPSERANZA Kohorte wurde diese Frage mit Hinblick auf die eher teuren Untersuchungen der HLA-B27 Bestimmung und der MRT Untersuchung analysiert [32]. Die Kollegen konnten zeigen, dass das Vorhandensein eines alternierenden Gesäßschmerzes (LR+ 2,6), einer Daktylitis (LR+ 4,1) oder einer CED (LR+ 6.4), die Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine Sakroiliitis im MRT zu identifizieren erhöht. Lagen eine Daktylitis oder eine CED vor, erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für eine Sakroiliitis im MRT von 40 auf 79%. HLA-B27 hatte in dieser Untersuchung keine hohe Vorhersagekraft.

Es fehlen randomisierte Studien, die zeigen, dass die Anwendung von Überweisungsstrategien zu einer Verkürzung der Diagnoseverzögerung oder eine Verhinderung der Zunahme röntgenologischer Progression führt.

Nr.	Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad	Evidenz
5-1	Die axiale SpA ist eine wichtige Differenzialdiagnose bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, wenn diese vor dem 45. Lebensjahr beginnen.	Statement	
5-2	Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (≥ 3 Monate), einem Alter bei Beginn der Rückenschmerzen < 45 Jahre und mindestens einem weiteren Parameter, der für eine SpA	NA	NA

	spricht, sollen zur weiteren Klärung zum Rheumatologen überwiesen werden. Besonders geeignete Parameter sind: - entzündlicher Rückenschmerz (s. Empfehlung 3-1) - Nachweis von HLA-B27		
--	--	--	--

Kommentar zu NA: Eine methodenkritische Bewertung ist bei diesen Studien überwiegend nicht möglich, da es sich weder um Kohorten, noch um Fall-Kontroll-Studien im definierten Sinne handelt. Daher wurde weder ein Empfehlungsgrad noch ein Evidenzlevel vergeben.

6 Diagnostik

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

6.1. Bildgebung

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

Grundsätzlich ist zwischen aktiven entzündlichen und chronischen strukturellen Veränderungen zu unterscheiden. Bei Patienten mit SpA kann ein Nebeneinander von entzündlichen Veränderungen (z.B. Nachweis eines Knochenmarködems bei Spondylitis) und strukturellen Prozessen der Knochenneubildung (z.B. Syndesmophyten, Ankylose) vorliegen. Inwieweit diese charakteristischen pathophysiologischen Phänomene zusammenhängen, ist nicht vollständig klar [204].

Es liegen verschiedene Studien über den Zusammenhang von Entzündung und Knochenneubildung in der Wirbelsäule bei AS Patienten vor [204], [205], [206], [207], [208]. Einige Studien zeigen, dass ein Teil der Syndesmophyten an denjenigen Stellen entsteht, an denen meist 2 Jahre vorher eine Entzündung dargestellt werden konnte [206]. Auf der anderen Seite gab es parallel dazu auch Knochenneubildung ohne vorherigen Nachweis von entzündlicher Aktivität [204].

Die Rolle chronischer struktureller Veränderungen im Achsenskelett wie fettige Läsionen und die daraus resultierende Potenz zur Knochenneubildung wird zurzeit erforscht. Vor kurzem veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass sowohl ein initial erhöhtes CRP als auch das Vorhandensein von Syndesmophyten bei der Erstvorstellung von Patienten mit AS die Entwicklung neuer knöcherner Veränderungen im weiteren Verlauf vorhersagen kann [209]. Eine wichtige pathophysiologische Hypothese ist, dass die Entzündung das Wachstum von Syndesmophyten begünstigt und dass das Wachstum von Syndesmophyten indirekt durch Unterdrückung der Entzündung oder direkt durch Unterdrückung der Knochenneubildung verhindert oder zumindest verlangsamt werden kann. Mögliche Gründe dafür sind (i), dass entzündliche Aktivität und Knochenneubildung, zumindest zum Teil, voneinander unabhängig verlaufen („uncoupling“) und/oder (ii) eine Therapie mit TNFi durch Osteoklasteninhibition und Osteoblastenaktivierung über eine Modifikation des sog. Wnt und/oder RANKL Systems den ankylosierenden Prozess bei AS Patienten sogar fördern können [210], [211], [212].

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

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

Tabelle 7: Bildgebende Methoden mit Zielparametern

6.1.1. Konventionelle Röntgentechniken

Bei der konventionellen Radiographie steht die Darstellung chronischer knöcherner Strukturveränderungen im Vordergrund. Diese treten bei Patienten mit axialer SpA vorwiegend in der Wirbelsäule sowie den SI- und Hüftgelenken als Folge vorausgegangener Entzündungszustände auf. Die Knochenneubildung am Achsenskelett mit Ausbildung von Syndesmophyten gilt als besonders charakteristisch für die AS [1], [209].

6.1.1.1. Röntgenuntersuchung der Sakroiliakal-Gelenke

Der entzündliche Krankheitsprozess bei axialen SpA beginnt in der Mehrzahl der Fälle in den Sakroiliakal-Gelenken (SI-Gelenke). Die Indikation für die röntgenologische Darstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Lokalisation der angegebenen Beschwerden: Bei typischem tiefsitzendem entzündlichem Rückenschmerz sollte eine Röntgen-Beckenübersichtsaufnahme anterior-posterior erfolgen. Diese ist ebenfalls sinnvoll bei Verdacht auf Beteiligung der Hüftgelenke. Bei parallelem Vorliegen von höherliegenden Rückenschmerzen ist eine Darstellung der LWS a.p. (mit weiter Aufblendung zur Darstellung der Sakroiliakalgelenke) und lateral der konventionellen Beckenübersicht vorzuziehen. Die Spezialaufnahme der SI-Gelenke nach Barsony bzw. die Beckenübersichtsaufnahme nach Ferguson ermöglicht dagegen nur die Darstellung der SI-Gelenke ohne bzw. mit verzerrter Abbildung der Hüftgelenke. Die Sensitivität der Untersuchung wird bei Patienten mit AS mit 35% angegeben, die Spezifität liegt zwischen 95 und 100% (abhängig von der untersuchten Population) [38].

Das Röntgenbild der SI-Gelenke ist für die qualitative Differenzierung zwischen AS (=M. Bechterew) und nr-axSpA definitionsgemäß ausschlaggebend. Hierbei wird der Schweregrad der strukturellen Veränderungen an den SI-Gelenken quantifiziert. Unter einer ankylosierenden Spondylitis (AS = Morbus Bechterew) versteht man daher diejenige Form der axialen SpA, die bereits röntgenologisch sichtbaren knöchernen Veränderungen in den Sakroiliakal-Gelenken (SI-Gelenken) und/oder der Wirbelsäule hervorgerufen hat. Die Graduierung der Veränderungen an den SI-Gelenken ist die Grundlage der Klassifikation einer AS nach den 1984 modifizierten New-York-Kriterien (siehe Kapitel 4.2.) (Tabelle 8).

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

Tabelle 8: Scoring der SI-Gelenke, Graduierung nach den modifizierten New-York-Kriterien [174]

Zur Klassifikation (oft auch für Diagnosestellung verwendet) einer AS müssen nach diesen Kriterien neben einem von drei klinischen Zeichen strukturelle Veränderungen (= röntgenologische Sakroiliitis) mindestens Grad 2 beidseits oder unilateral Grad 3 oder 4 vorliegen [174]. Eine Diagnosestellung nur auf der Basis von Wirbelsäulenveränderungen (meist Syndesmophyten bzw. Ankylose) ist möglich, aber vergleichsweise selten.

Häufig treten knöcherne Veränderungen erst relativ spät im Krankheitsprozess auf – zum Teil dauert es mehrere Jahre [213]. In sogenannten Frühkohorten finden sich aber auch Patienten, die schon nach einer kurzen Krankheitsdauer eine röntgenologische Progression in den SI-Gelenken aufweisen. Die röntgenologische Progression war definiert mit „Verschlechterung von mindestens einem Grad gemäß der modifizierten New-York Kriterien“. In der niederländischen Kohorte (n= 68) hatten 20% der Patienten schon nach nur 18 Monaten röntgenologische Auffälligkeiten in den SI-Gelenken [179]. In einer deutschen Frühkohorte (54.8% AS Patienten, 45.2% nr-axSpA Patienten) mit einem Symptombeginn < 5 Jahre trat nach 2 Jahren bei 10.5% der Patienten mit nr-axSpA eine röntgenologische Progression in den SI-Gelenken auf [214]. In der französischen Frühkohorte lag die Progressionsrate an den SIG über 5 Jahre bei 5.1% (Wechsel nr-axSpA zu AS) [215]. Epidemiologische Daten aus der Rochester Kohorte zeigen, dass Patienten mit nr-axSpA über Jahrzehnte keinen Progress der Erkrankung aufweisen können (Wahrscheinlichkeit des Verbleibens als nr-axSpA in 15 Jahren: 73.6% (95%CI, 62.7 - 86.3%) [216]. Eine weitere Studie aus USA zeigte eine ähnlich hohe Rate an Persistenz im nr-axSpA Klassifikationsarm [216]. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass

diese Patienten zwar die ASAS Klassifikationskriterien für axSpA erfüllen, es bleibt aber unklar ob die Diagnose einer axSpA auch rheumatologisch gestellt wurde.

6.1.1.1.1. Differenzialdiagnose der Sakroiliitis im Röntgenbild

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

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

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
6-1	Bei Patienten mit Verdacht auf axiale Spondyloarthritis sollte eine Bildgebung der Sakroiliakalgelenke erfolgen. Abhängig von der Symptombdauer und unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht kann eine konventionelle Röntgenuntersuchung (Beckenübersicht) oder eine MRT-Untersuchung der Sakroiliakalgelenke mit Entzündungssequenz (STIR und/oder T1 nach Kontrastmittelgabe) erfolgen. Insbesondere bei jüngeren Erwachsenen mit kurzer Symptombdauer sollte die MRT bevorzugt werden.		EK

*EK=Expertenkonsens

6.1.1.2. Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule

Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit AS manifestiert sich der Krankheitsprozess im Verlauf der Erkrankung auch an der Wirbelsäule. Die Wirbelsäule kann in allen Etagen betroffen sein, am häufigsten ist jedoch der thorakolumbale Übergang beteiligt [217]. Syndesmophyten und Ankylosierungen sind pathognomonisch für die AS. Weitere typische Röntgenveränderungen in der Wirbelsäule von AS-Patienten sind

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

Sind bei einem Patienten Strukturveränderungen eingetreten, liegt meist auch eine Beeinträchtigung der körperlichen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität vor [218]. Der Schweregrad der röntgenologischen Progression (Knochenneubildung) bei Patienten mit axialer SpA ist variabel [219]. Zirka ein Viertel der Patienten mit AS haben einen schnellen Progress [20] (siehe Kapitel 7). Bei Patienten der deutschen Inzptionskohorte GESPIC (AS und nr-axSpA) lag die Progressionsrate an der Wirbelsäule (Differenz von ≥ 2 mSASSS Punkte) bei 15.2% in einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren. Dieselben Autoren konnten zeigen, dass 11.2 % der Patienten neue Syndesmophyten entwickelten oder an existierenden Syndesmophyten einen Progress zeigten [220]. In der niederländischen Kohorte mit ausschließlich AS Patienten lag die Rate neuer Syndesmophyten bei 33% in 2 Jahren [221]. In allen Kohorten konnte gezeigt werden, dass eine hohe Krankheitsaktivität mit einem hohen Risiko der röntgenologischen Progression assoziiert ist [222]. In der deutschen Kohorte lagen folgende Prädiktoren für eine Progression vor: bei Baseline vorhandene Syndesmophyten (OR 6.29), erhöhter CRP Wert (OR 3.8) und Nikotinkonsum (OR 2.75) [223]. In einer niederländischen Kohorte lag das relative Risiko innerhalb von 4 Jahren neue Syndesmophyten zu entwickeln bei 5.0 (95%CI 2.5 – 10.2) [221].

Auf den möglichen Einfluss von NSAR und Biologika auf die röntgenologische Progression wird in Kapitel 8.1.4. NSAR und 8.4.2. Biologika noch näher eingegangen.

Die LWS und Brustwirbelsäule (BWS) werden in der Regel in 2 Ebenen geröntgt (a.p. und lateral), wohingegen zur Beurteilung von strukturellen Läsionen in der HWS oft eine seitliche Aufnahme ausreicht. Die Indikation, welcher Abschnitt der Wirbelsäule geröntgt wird, ergibt sich aus der klinischen Beurteilung. Hierbei ist zu beachten, dass bei einigen Patienten nicht ausschließlich der Schmerz im Vordergrund stehen muss, sondern der behandelnde Arzt kann z.B. bei einer Zunahme der Funktionseinschränkung auch ohne begleitende Schmerzsymptomatik eine Röntgenuntersuchung veranlassen. Eine Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule ist in der Regel nicht häufiger als alle 2 Jahre indiziert [224]. Dies liegt zum einen an dem im Mittel geringen Progress bei den AS-Patienten und der begrenzten Sensitivität für Veränderungen der Scoring-Methoden sowie der kumulativen Strahlenexposition bei diesen, zum Teil relativ jungen Patienten. Für die Quantifizierung struktureller Veränderungen der Wirbelsäule sind 3 verschiedene Scores entwickelt worden, die aber lediglich im wissenschaftlichen Kontext ihre Berechtigung haben und deshalb hier nicht einzeln aufgeführt werden [225], [226], [227], [228].

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
6-2	Wenn strukturelle knöcherne Läsionen (Syndesmophyten) an der Wirbelsäule z.B. zur Beurteilung der Prognose erfasst werden sollen, sollte eine Röntgenuntersuchung des betroffenen WS-Abschnitts erfolgen.		EK
6-3	Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule im Krankheitsverlauf sollten nicht routinemäßig, sondern bedarfsorientiert erfolgen.	B	1+

6.1.1.2.1. Differenzialdiagnose der Wirbelsäulenveränderung im Röntgenbild

Als Differenzialdiagnose müssen Spondylophyten als morphologisch führendes Bild degenerativer Veränderungen von den Knochenanbauten im Rahmen einer SpA abgegrenzt werden. In einer niederländischen Untersuchung zeigte sich innerhalb der SAPCE Kohorte (junge Patienten mit chronischen Rückenschmerzen hinweisend auf eine SpA) eine hohe Prävalenz an degenerativen Wirbelsäulenveränderungen (zwischen 50 - 90% für verschiedene Degenerationen [229]). Spondylophytäre Veränderungen können im Rahmen eines DISH-Syndroms bestehen, wobei multiple benachbarte Wirbelsegmente durch überschießende ventrale Ossifikationen überbrückt sind, häufig an der unteren HWS und der gesamten BWS. Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis wie SAPHO-Syndrom, Morbus Paget sowie Psoriasisarthritis sind in der differenzialdiagnostischen Abklärung von Knochenneubildungen der Wirbelsäule zu bedenken.

6.1.1.3. Erfassung der Knochendichte und Erfassung von Wirbelkörperdeformitäten

Die Prävalenz von Frakturen der Wirbelsäule ist bei Patienten mit AS erhöht (siehe Kapitel 3.1.1.4.) [48-50, 52]. Die Erfassung von stärkeren Schmerzen in der Wirbelsäule und von plötzlichen Veränderungen im Krankheitsverlauf ist daher wichtig und sollte Anlass für eine Abklärung geben. Zum Nachweis von Wirbelkörperdeformitäten sind verschiedene Verfahren entwickelt worden, wobei sich die Technik der Bildgebung und die Definition „Fraktur“ unterscheiden. Zwei Methoden sind bei postmenopausalen Frauen evaluiert worden: die radiologische Wirbelkörper-Morphometrie (MRX) und eine Wirbelkörper-Morphometrie auf der Basis einer DXA –Messung (MXA). Beide Verfahren sind in einer Studie an 30 AS Patienten getestet worden [230]. Die Ergebnisse beider Methoden sind auf einem globalen Level vergleichbar, nicht jedoch, wenn einzelne Wirbelkörper miteinander verglichen werden.

Die Messung der Knochendichte kann durch das Vorhandensein von Syndesmophyten verfälscht sein, weshalb die Messwerte der LWS mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Schwedische Kohortendaten zeigen, dass sich die Knochendichte bei AS Patienten zwischen Hüfte und LWS unterscheidet und an der Hüfte deutlich niedrigere Messwerte vorliegen [51].

6.1.2. MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) dient vor allem der Diagnostik früher und aktiver Entzündungsstadien. Die Entzündung kann in der Wirbelsäule, den SI-Gelenken, peripheren Gelenken oder extra-artikuläre Strukturen wie Sehnenansätzen (Enthesen) dargestellt werden. Die MRT-Technik erlaubt auch die Erfassung von bestimmten strukturellen Veränderungen wie lokalen Verfettungen; Knochenneubildungen oder Erosionen sind ebenfalls sichtbar. Die Erfassung struktureller Veränderungen in der MRT ist mit den derzeit verbreiteten Standardverfahren jedoch deutlich schlechter standardisiert. Neuere Untersuchungen zeigen, dass im Vergleich zur CT Untersuchung (Goldstandard in der Erfassung struktureller Läsionen) mit der MRT mehr und zuverlässiger Erosionen in den SIG erfasst werden können als in der konventionellen Röntgenuntersuchung [231].

Es gibt insgesamt vier MRT Techniken, die sowohl in der klinischen Praxis als auch bei klinischen Studien eingesetzt werden. Grundsätzlich muss bei pathologischen Befunden zwischen entzündlichen und strukturellen bzw. chronischen Veränderungen unterschieden werden. T1-gewichtete Spinecho-Sequenzen werden eingesetzt, um strukturelle Veränderungen zu erfassen. Dabei zeigt sich das Fettmark als hyperintense Struktur, wodurch gut zwischen verschiedenen anatomischen Strukturen differenziert werden kann. Entzündliche Veränderungen können entweder mit T2-gewichteten fettsupprimierten Sequenzen (T2/FSE), mit short-tau inversion recovery (STIR) oder mit T1-gewichteten fettsupprimierten Sequenzen nach Gabe von Kontrastmittel (normalerweise Gadolinium (auch Gadopentetat-Dimeglumin (T1/Gd) genannt) dargestellt werden. Diese letzten drei MRT-Techniken zeigen die entzündlichen Läsionen als hyperintense Strukturen, wobei sich normales Knochenmark als hypointense Struktur darstellt. Die T2/FS- und die STIR-Sequenz sind sensitiv für die Erfassung von Flüssigkeit, so dass auch pathologische Flüssigkeit, wie z.B. beim Knochenmarködem, als hyperintensives Signal dargestellt wird. Die T1/Gd-Sequenz zeigt entzündliche Läsionen als hyperintensives Signal. Hierbei führt die vermehrte Vaskularisierung im Falle von Entzündung zu einer Diffusion von Kontrastmolekülen in das Interstitium. Es kann keine Präferenz für oder gegen STIR und T1-Sequenz mit Kontrastmittel gegeben werden, da beide Sequenzen entzündliche Areale adäquat abbilden [232], [233]. Die

Kontrastmittelgabe ist aber teurer und hat keinen eindeutigen Vorteil gegenüber der STIR-Technik [232].

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

Die (experimentelle) Ganzkörper-MRT wird bei Patienten mit AS/SpA eingesetzt, um verschiedene Pathologien (Spondylitis, Enthesitis, Arthritis) multilokulär zeitgleich abzubilden. Somit können die gesamte WS inklusive SI-Gelenke, die Hüft- und Schulterregion sowie die vordere Thoraxapertur untersucht werden [234], [235]. Für die SI-Gelenke und die Wirbelsäule liegt eine sehr gute Korrelation zwischen Ganzkörper-MRT und konventioneller MRT Untersuchung vor [236], [237].

6.1.2.1. MRT der Sakroiliakalgelenke

Für die SI-Gelenke wird eine Schnitfführung in schräg koronarer Schicht (parallel zu einer Linie, die den oberen-dorsalen Anteil von S1 und S3 tangiert) empfohlen. Die Erfassung von pathologischen MRT-Veränderungen in den SI-Gelenken ist bei Patienten mit früher SpA von großer Bedeutung, da bis zur Ausbildung von strukturellen, im konventionellen Röntgenbild sichtbaren Veränderungen zum Teil Jahre vergehen können, entzündliche Veränderungen in den SI-Gelenken jedoch schon frühzeitig darstellbar sind. Die durch MRT erfassten entzündlichen Veränderungen korrelierten in einer Untersuchung aus Deutschland gut mit dem histologischen Nachweis von entzündlichen Zellinfiltraten [238]. In einer aktuellen Studie aus China wurde die gute Korrelation aber wieder in Frage gestellt. Hier lag die Sensitivität nur bei 37.7% [239].

Entzündliche Aktivität in den SI-Gelenken findet man bei MRT-Untersuchungen von Patienten mit Sakroiliitis auf dem Boden einer SpA in allen Stadien unabhängig von der Krankheitsdauer und vom Ausmaß der bereits stattgehabten strukturellen Veränderungen [240]. Es gibt verschiedene Vorschläge, wie MRTs der SI-Gelenke systematisch ausgewertet und die Veränderungen quantitativ erfasst werden können. Alle Methoden sind nicht validiert und es gibt keine vergleichenden Studien [241], [242], [243], [244]. Im

Wesentlichen erfolgt die Graduierung aktiv entzündlicher und chronisch struktureller Läsionen bezogen auf 4 Quadranten pro SI-Gelenk.

Die ASAS/OMERACT Gruppe MRT hat als Zeichen einer aktiven Entzündung in den SI-Gelenken folgende Pathologika definiert [233].

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

Als Zeichen chronischer Veränderungen in den SI-Gelenken gelten:

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

Zurzeit wird diskutiert, ob chronische Veränderungen in der MRT-Untersuchung allein oder in Kombination mit akut-entzündlichen Veränderungen für die Diagnose einer Sakroiliitis als Hinweis auf eine SpA mitverwendet werden sollten. Erosionen und Fettmetaplasie scheinen in der Beurteilung bei Patienten mit SpA eine wichtige Rolle zu spielen. Fettmetaplasie im SIG ist ein spezifisches Zeichen für axSpA, jedoch nur wenig änderungssensitiv [245]. Die diagnostische Aussagekraft von Erosionen ist aber nicht vollständig klar, insbesondere wenn es sich um geringe Veränderungen und um einzelne Läsionen handelt [246]. Eine aktuelle Fall-Kontroll Studie kommt zu dem Schluss, dass die Kombination Sakroiliitis plus Erosion die Sensitivität erhöht ohne Reduktion der Spezifität [247]. In einer kürzlich publizierten Studie aus der Charité Berlin konnte gezeigt

werden, dass die MRT der SIG dem Röntgen im Vergleich zur CT in der Detektion struktureller Veränderungen am SI-Gelenk überlegen ist [231].

6.1.2.1.1 Diagnostischer Nutzen von MRT SI-Gelenke

Der diagnostische Nutzen einer MRT Untersuchung der SI-Gelenke ist sehr hoch. Allerdings ist die Angabe von Sensitivität und Spezifität sowie positiver und negativer LR problematisch, da ein Goldstandard, gegen den die MRT getestet werden kann, fehlt. In einer kanadischen Studie wurde der diagnostische Nutzen einer MRT der SI-Gelenke bei 187 Geschlechts- und Alters-gematchten Gruppen untersucht [248]. Die Spezifität der MRT der SI-Gelenke bei Patienten mit gesicherter AS lag zwischen 94 und 99% und die Sensitivität zwischen 83 und 99%. Die positive und negative LR lag bei 44,6 bzw. 0,10. Die Spezifität des MRTs der SI-Gelenke bei Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz schwankte zwischen 94 und 99%, die Sensitivität lag niedriger bei 48 bis 52%. Die positive und negative LR lag bei 46.0 bzw. 0.50. Die Autoren fanden, dass die zusätzliche Beurteilung und Miteinbeziehung von Erosionen in den Gesamtscore zusätzlich zum alleinigen Knochenmarködem die diagnostische Aussage erhöhen kann. Durch Hinzunahme der Erosionen konnten sie die Sensitivität von 67 % auf 81 % steigern bei gleichbleibender hoher Spezifität (von 88%). Zusätzlich erhöhte das Nebeneinander von akuten entzündlichen Veränderungen und bereits strukturellen Veränderungen als Folge früherer Entzündungen die diagnostische Sicherheit der MRT der SI-Gelenke [249].

6.1.2.1.2. Indikation zur MRT der SI-Gelenke

Erstdiagnostik: Bei einem Verdacht auf eine axiale SpA und unauffälligem Röntgenbild der SI-Gelenke sollte zunächst eine MRT-Untersuchung der SI-Gelenke mit Entzündungssequenz durchgeführt werden, unabhängig von der Lokalisation des Rückenschmerzes. In den Studien wird über eine Häufigkeit eines positiven MRT-Befundes bei Patienten mit einem Verdacht auf SpA zwischen 26- 85% berichtet [2], [187]. Es liegt keine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der akuten Entzündung und klinischen Parametern vor. Das Vorhandensein eines Knochenmarködems korrelierte nicht mit der Einnahme von NSAR [243]. Das Ausmaß der Entzündung in den SI-Gelenken ist bei HLA-B27 positiven Patienten größer [243], [250]. In einer britischen

Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz die Kombination von HLA-B27 mit einer ausgeprägten Sakroiliitis eine hohe Spezifität für die Entwicklung einer AS aufwies (positive LR 8,0, Spezifität 92%) [251]. Bei Patienten mit gering ausgeprägter Sakroiliitis lag unabhängig vom HLA-B27 Status eine geringe Wahrscheinlichkeit vor, eine AS zu entwickeln.

Im Verlauf: In der Literatur werden nur wenige Studien mit Verlaufsuntersuchungen der MRT der SI-Gelenke sowohl bei axialer SpA als auch bei AS Patienten vorgestellt [243], [244], [250]. Es kann keine sichere Aussage darüber getroffen werden, wie sich im MRT nachweisbare Veränderungen in den SI-Gelenken im zeitlichen Verlauf verhalten. In einer dänischen Beobachtungsstudie bei Patienten mit axialer SpA, die die ESSG-Kriterien erfüllten, nahmen die Veränderungen insbesondere der chronischen SIG-Veränderungen über den beobachteten Zeitraum (im Mittel Folgeuntersuchung nach 51 Monate) zu; allerdings wurde keine Aussage über mögliche Begleittherapien gemacht [250]. Innerhalb des 2-jährigen Beobachtungszeitraumes entwickelten 61% der Patienten eine AS. Diese Progressionsrate ist als hoch bzw. erhöht einzuschätzen. In einer britischen Beobachtungsstudie zeigte sich bei Patienten mit entzündlichen Rückenschmerzen (90% erfüllten ESSG-Kriterien) eine geringe Abnahme des Knochenmarködems über den beobachteten Zeitraum von 12 Monaten. Die Patienten hatten in der Mehrzahl eine NSAR Therapie erhalten, 20% der Patienten waren neu auf Sulfasalazin eingestellt worden [243]. In beiden Studien waren das Auftreten und das Ausmaß der Entzündung bei HLA-B27 positiven Patienten größer. In einer neueren Studie aus Dänemark zeigte sich, dass sich unter einer 12-wöchigen Therapie mit Adalimumab das Ausmaß der Sakroiliitis stärker im Vergleich zur Placebomedikation zurückbildete (Verum: Berlin Score:-62%, SPARCC Score: -58%, Placebo: Berlin Score:-5%, SPARCC: -12%) [252].

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

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

6.1.2.1.3. Differenzialdiagnose der Sakroiliitis im MRT

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

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

6.1.2.2. MRT der Wirbelsäule

Die MRT-Untersuchung der Wirbelsäule erfasst unterschiedliche Pathologien in verschiedenen bei AS betroffenen Wirbelsäulenstrukturen wie den Wirbelkörpern, den Bandscheiben und den Ligamenten und Sehnenansätzen in axialen, sagittalen und coronaren Schnittbildern. Dabei werden in der täglichen Praxis die sagittalen Schnittbilder als wichtig angesehen. Wie auch in den SI-Gelenken wird bei der Erfassung pathologischer Veränderungen in der Wirbelsäule bei Patienten mit SpA zwischen entzündlichen und strukturellen/chronischen Veränderungen unterschieden. Die Veränderungen treten in allen Regionen der Wirbelsäule auf; die untere BWS ist jedoch bevorzugt sowohl von entzündlichen (45-75%) als auch von chronischen Veränderungen (60%) betroffen [253], [254].

Die in der Wirbelsäule am häufigsten vorkommenden pathologischen Veränderungen sind die Spondylitis anterior und posterior, die (abakterielle) Spondylodiszitis (Andersson-Läsion) und die Arthritis/Enthesitis der Costovertebral- und Costotransversalgelenke sowie der Zygoapophysealgelenke [254]. Eine pathologische Signalanhebung (als Zeichen entzündlicher Veränderung) in den STIR oder T1/Gd Sequenzen, interpretiert als Knochenmarködem oder Osteitis, entspricht in histopathologisch untersuchten Zygoapophysealgelenken von AS-Patienten dem Befund entzündlicher Zellinfiltrate [255]. Allerdings zeigte diese Studie auch, dass die MRT nicht immer sensitiv genug ist, Bereiche mit geringer Entzündungsaktivität in der Wirbelsäule sichtbar zu machen.

Entzündliche Veränderungen finden sich besonders häufig an den Wirbelkörpererecken – die sogenannte Spondylitis anterior und posterior. Solche entzündlichen Läsionen repräsentieren das Vorliegen eines Knochenmarködems bzw. einer Osteitis, sie können als Zeichen einer Enthesitis angesehen werden [256]. Nachdem in der Vergangenheit überwiegend die anterioren Anteile der Wirbelkörpererecken im Fokus standen, zeigen neuere Studien, dass die posterioren Anteile genauso häufig betroffen sind [257], [258]. Wenn sich die entzündlichen Areale im posterioren Anteil der Wirbelsäule (also Facettengelenke und Costovertebralgelenke) befinden, ist die diagnostische Aussagekraft hoch (LR 14.5) [258].

Entzündliche Veränderungen, welche die Wirbelkörperkanten und die Bandscheiben betreffen, werden (abakterielle) Spondylodiszitis oder Andersson-Läsion genannt [259]. Solche Veränderungen kommen zwar bei weniger als 10% der Patienten mit AS vor, bieten jedoch differenzialdiagnostische Schwierigkeiten [260]. In der STIR-Sequenz zeigen sie sich als hyperintensives Signal in der Bandscheibe und in einer oder beiden angrenzenden Wirbelkörpern. In der Differentialdiagnose muss auch an bakterielle Ursachen wie z.B. Tuberkulose oder an mechanische Ursachen wie der erosiven Osteochondrosis intervertebralis gedacht werden.

Der Stellenwert chronischer Veränderungen in der Wirbelsäule wie Erosionen, Fettablagerungen und Syndesmophyten oder Ankylose ist bei Patienten mit axialer SpA nicht gut untersucht. Es gibt lediglich eine (retrospektive) Studie, die Aussagen zum diagnostischen Nutzen chronischer Veränderungen in der WS macht [261]. Es wiesen 31% der Patienten mit früher SpA in dieser Kohorte chronische Veränderungen im Sinne einer

Romanus-Läsion mit fettiger Degeneration auf. Die Mehrheit der Läsionen waren in der BWS zu finden (60%). In der Erfassung chronischer Veränderungen ist die MRT den konventionellen Röntgenbildern nicht überlegen [262].

Für die Erfassung entzündlicher Veränderungen der Wirbelsäule sind 3 verschiedene Scores entwickelt worden [263], [264], [265], [266]. Da die Erfassung chronischer Läsionen schwieriger ist, gibt es lediglich Vorschläge für eine Quantifizierung [262]. Alle 3 Methoden zur Analyse von entzündlichen Veränderungen sind sowohl als zuverlässig und übertragbar als auch als sensitiv gegenüber Veränderung unter Therapie geprüft worden [267]. Auf Grundlage der Daten kann keine Methode priorisiert werden. Da die Scores im klinischen Alltag keine Rolle spielen, werden sie hier nicht gesondert aufgeführt.

Die Korrelation zwischen dem Ausmaß entzündlicher Läsionen im MRT und der klinischen Krankheitsaktivität ist relativ niedrig [75, 268, 269]. Daher sollen häufige Wiederholungen von MRT-Untersuchungen vermieden werden – das gilt vor allem, wenn bereits negative Befunde vorliegen.

Es gibt nur wenig Übereinstimmung zwischen dem Ausmaß chronischer Veränderungen im MRT und dem Ausmaß struktureller Veränderungen im konventionellen Röntgenbild [262] [270]. Dies beruht hauptsächlich auf der Tatsache, dass Syndesmophyten in der MRT nur schwer zu erkennen sind und andererseits im MRT sichtbare Fettablagerungen nicht im konventionellen Röntgenbild dargestellt werden.

6.1.2.2.1 Diagnostischer Nutzen der MRT der Wirbelsäule

Für den Nachweis entzündlicher Areale in einer MRT der Wirbelsäule ist ein zusätzlicher diagnostischer Nutzen anzunehmen. Je mehr entzündete Areale in der Wirbelsäule vorliegen, umso höher ist die diagnostische Aussagekraft. In einer prospektiven, Studie, die nach Geschlecht und Alter gematcht war, zeigte sich eine Sensitivität des MRTs der Wirbelsäule bei AS Patienten von 69% und eine Spezifität von 94% mit einer positiven LR von 12.0 [234]. In der Gruppe der Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz lag die Sensitivität bei 32%, die Spezifität bei 96% und die positive LR bei 8.0. In dieser Studie fand sich bei 26% (9/35) gesunden Individuen mindestens eine entzündliche Läsion,

allerdings bei nur 5% (2/35) mehr als 2 entzündliche Läsionen. Zeigten die entzündlichen Areale noch ein besonders intensives hyperintenses Signal und handelte es sich um jüngere Patienten, sind diese Befunde wegweisend für die Diagnose einer axialen SpA [251].

Der diagnostische Nutzen chronischer Veränderungen ist im Vergleich zum diagnostischen Nutzen entzündlicher Areale geringer. Die diagnostische Aussagekraft von Fettläsionen an der Vorderkante der Wirbelkörper wird mit einer positiven LR von 4.7 angegeben [261].

Der diagnostische Nutzen einer MRT der Wirbelsäule in Kombination mit einer MRT der SIG im Rahmen einer Diagnosesicherung bei nr-axSpA Patienten wird als gering angesehen [271].

Die ASAS/OMERACT MRT- Gruppe hat als Zeichen einer aktiven Entzündung in den SI-Gelenken folgende Pathologika definiert [272]:

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

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

6.1.2.2.2 Indikation der MRT der Wirbelsäule

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

Neben der Möglichkeit der Lokalisation entzündlicher Areale, kann das Ausmaß der Entzündung zur Vorhersage eines therapeutischen Ansprechens genutzt werden. Besteht eine ausgedehnte Entzündung in der Wirbelsäule, spricht dies für eine gute Ansprechwahrscheinlichkeit auf eine TNFi Therapie [273]. Das Ausmaß der Entzündung (auch CRP) und die (Kürze der) Krankheitsdauer waren statistisch signifikante Prädiktoren für ein mindestens 50%iges Ansprechen auf eine TNFi Therapie in Woche 12 der Behandlung. Unter einer TNFi Therapie kann schon nach 6 Wochen eine Verbesserung der Wirbelsäulenentzündung nachgewiesen werden [274], [275], [276], [277]. Es hat sich jedoch gezeigt, dass entzündliche Veränderungen in der Wirbelsäule trotz TNFi Therapie oft nicht vollständig verschwinden. Bei ca. 30-40% der Patienten mit AS verbleiben entzündliche Restzustände [277]. In der klinischen Routine ist eine Kontrolle der entzündeten Areale mittels MRT wegen fehlender Konsequenzen zum jetzigen Zeitpunkt als nicht sinnvoll zu erachten.

Ein positiver Einfluss einer NSAR-Therapie auf die entzündlichen Läsionen in der WS ist bisher nicht nachgewiesen. Es gibt eine kleine offene Studie über 6 Wochen mit Etoricoxib, welche eine MRT Messung der Wirbelsäule in Woche 0 und 6 umfasst (allerdings ohne Kontrollgruppe) [278]. Innerhalb dieser kurzen Zeit hatten sich keine Veränderungen in den entzündlichen Arealen der Wirbelsäule dargestellt. Diese Patienten waren jedoch schon klinisch NSAR-Versager bei Studieneinschluss.

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

Nr.	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
6-5	Bei Patienten mit gesicherter axialer SpA und Rückenschmerzen soll beschwerde-orientiert eine MRT-Untersuchung des betroffenen Abschnitts des Achsenskeletts mit Entzündungssequenz (STIRE, T1, KM) zum Nachweis entzündlicher Veränderungen in der Wirbelsäule durchgeführt werden.	A	2b/3b

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

6.1.2.2.3. Differentialdiagnose

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen pathologischer MRT-Befunde gehören im Bereich der Wirbelsäule physiologisch vorkommende kleine dorsoventral verlaufende Gefäße und Hämangiome. Blutgefäße können vor allem dorsalseitig der Wirbelkörper gefunden werden und ein hyperintenses Signal in STIR oder T1/Gd aufweisen. Hämangiome unterscheiden sich von entzündlichen Läsionen hauptsächlich durch ihre Form und Lage (rund, gut abgegrenzt, in der Mitte des Wirbelkörpers).

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

klinischen Symptome (aktuell und auch anamnestisch) anhand der MRT-Befunde allein oft nicht möglich ist.

6.1.3. Sonografie

Die Sonographie erlaubt die bildgebende Diagnostik entzündlicher Veränderungen am peripheren Skelettsystem und kann mit akzeptabler Sensitivität sowohl eine Arthritis als auch eine Enthesitis nachweisen. Allerdings ist die diskriminative Fähigkeit des Ultraschalls gerade bei Fersenschmerzen gering, da häufig positive Befunden auch bei Patienten ohne SpA vorkommen [279].

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

Für die Wirbelsäule können mittels Sonografie kaum Aussagen getroffen werden. In kleinen Studien wurden kürzlich SI-Gelenke bewertet [280], [281]. Da bislang nur wenige Patienten unter kontrollierten Bedingungen untersucht worden sind, erfolgt hier noch keine Bewertung dieser neuen Methode.

Die Sonographie ist hilfreich im Aufdecken einer enthesialen Beteiligung bei SpA-Patienten und sensitiver als die klinische Untersuchung [35], [282]. Die Sensitivität der Sonographie wird bei Patienten mit SpA zwischen 55.7 und 76.5% angegeben und die Spezifität zwischen 81.3 und 89.5 % [283], [284]. Die Hypervaskularisation im Bereich von Sehnenansätzen mittels Power-Doppler-Signal von mindestens einem Sehnenansatz hat die höchste diagnostische Aussagekraft (positive LR 4.1 (OR 14.1, $p < 0,0001$), negative LR 0.2 [283], [285]. Allerdings zeigt sich keine Korrelation zwischen im US dokumentierter Enthesitis und klinischer Krankheitsaktivität sowie bildmorphologisch nachgewiesener Sakroiliitis wie in der Frühkohorte DESIR gezeigt werden konnte [286].

Nr.	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs Grad	Evidenz
6-6	Ist bei Verdacht auf eine periphere Enthesitis eine Bildgebung erforderlich, sollten eine Sonographie oder eine MRT der betroffenen Region durchgeführt werden.	B	3b

6.1.4. Szintigrafie

Der diagnostische Nutzen einer Szintigrafie ist bei Patienten mit axialer SpA gering [287], [288]. Die Sensitivität wurde für Patienten mit AS mit 51.8% und für Patienten mit möglicher Sakroiliitis mit 49.4% angegeben. Die Spezifität lag für eine beidseitige Sakroiliitis bei 57.7 %, für einseitige Sakroiliitis bei 92.8 %, und insgesamt für Sakroiliitis (ein- oder beidseitig) bei 50.5 %. Somit war die positive LR der Szintigraphie für Sakroiliitis nur 1.3.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs grad	Evidenz
6-7	Zur Diagnosestellung einer axialen SpA sollte die Szintigrafie <u>nicht</u> eingesetzt werden.	B	2a

6.1.5. Computertomographie

Die Computertomographie (CT) kann zur Beurteilung von strukturellen Veränderungen in den SI-Gelenken eingesetzt werden. Eine KM-Applikation ist in der Regel nicht erforderlich. In Kohorten mit definitiver AS wird die Sensitivität der CT zur Darstellung von post-entzündlichen Strukturveränderungen bei Sakroiliitis mit 90% angegeben [38]. Die CT ist besonders sensitiv für die Detektion von Erosionen, Ankylose und Fusionen. In Kohorten mit V.a. eine axiale SpA wird die Sensitivität allerdings nur mit 49% angegeben, bei allerdings hoher Spezifität zwischen 73 und 96% (je nach untersuchter Vergleichsgruppe (Kontrollen oder mechanischer Rückenschmerz) [38], [289]. Die gegenüber konventionellen Röntgenuntersuchungen höhere Strahlenexposition sollte bei

der Indikationsstellung berücksichtigt werden. Eine kleine kontrollierte Studie zum PET/CT lässt keine Aussagen hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft zu [290].

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
6-8	Unter strenger Indikation kann zum Nachweis von Fusionen und Erosionen oder zur Differenzialdiagnose eine CT-Untersuchung der SI-Gelenke indiziert sein.		Ek

***EK=Expertenkonsens**

6.2. Laborparameter

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

6.2.1. Entzündungsparameter

Nur ca. 40 – 60% der Patienten mit axialer SpA weisen im Verlaufe ihrer Erkrankung erhöhte CRP-Werte auf [74], [291], [199], [292]. Patienten mit einer AS haben tendenziell höhere CRP- und BSG-Werte als Patienten mit nr-axSpA [74]. Der Nachweis von strukturellen Veränderungen in den SI-Gelenken im konventionellen Röntgenbild ist bei Patienten mit erhöhten CRP-Werten häufiger (adjustierte OR 1.85, 95% CI 0.96–3.56 (p=0.066)) [74]. In der deutschen Inzeptionskohorte konnte gezeigt werden, dass initial erhöhte CRP-Werte bei Patienten mit axSpA das Risiko einer Röntgenprogression erhöhen [214], [293], [294].

In einer Meta-Analyse wurde die klinische Relevanz von verschiedenen CRP-Werten bei Patienten mit AS untersucht. Die Höhe des CRP korrelierte schwach positiv mit männlichem Geschlecht, Krankheitsaktivität (gemessen mit BASDAI) und Funktion (gemessen mit BASFI), alle p<0.0001 [292]. Mit einem hochsensitiven Standard (hs-CRP) gemessene CRP-Werte korrelieren allerdings besser mit klinischen Parametern für Krankheitsaktivität [295]. Bei AS-Patienten wurde in dieser Studie eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des CRP und nächtlichen Rückenschmerzen ($\rho = 0.3$,

p=0.012) und bei nr-axSpA Patienten eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des CRP und Druckschmerz bei Patienten mit Enthesitis gefunden ($\rho = 0.2$, p=0.031). Die Relevanz des hochsensitiven CRP für die tägliche Praxis ist gegenwärtig noch unklar. Bei Patienten mit axSpA kann trotz normaler CRP-Werte gleichwohl eine aktive Erkrankung vorliegen – in diesen Fällen ist dann eine Bildgebung zielführender. In der oben zitierten Studie lag ein Trend für stärkere Schmerzen, mehr Steifigkeit und funktionelle Einbußen vor, wenn bei negativem CRP hohe hs-CRP-Konzentrationen vorlagen.

Zu beachten ist, dass die Höhe der CRP-Werte durch medikamentöse Therapie beeinflussbar ist. Sowohl NSAR als auch, deutlich stärker, TNFi führen zu einer Senkung des CRP. Der Effekt der NSAR auf die Höhe des CRPs ist bei Patienten mit erhöhtem CRP stärker ausgeprägt. Das Ansprechen auf eine Therapie mit TNFi ist bei Patienten mit erhöhten CRP-Werten höher als bei Patienten mit normalen Werten (OR 2.8, 95% CI 1.3–5.7, adjustiert auf Alter und Geschlecht) [296].

Die Wertigkeit der BSG wurde bei Patienten mit SpA bisher nur in wenigen Studien untersucht. Die Studien zur Wertigkeit von BSG und CRP für die Patientenselektion und zur Überwachung von Patienten unter Therapie mit TNFi konnten keinen Vorteil für die Bestimmung der BSG gegenüber dem CRP nachweisen [296].

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

In einzelnen Studien wird die diagnostische Wertigkeit von Calprotectin im Serum bei Patienten mit SpA untersucht [297]. Kleinere Kohortenstudien zeigen eine positive Korrelation zwischen erhöhten Calprotectin Spiegel und einer intestinale Entzündung wie dies bei Patienten mit gesicherter CED ja ebenfalls beschrieben ist [298]. Die Bestimmung des Calprotectins ist bei Patienten mit axSpA in der klinischen Routine nicht gebräuchlich. In die Bewertung der Calprotectin Spiegel muss die Beeinflussung durch externe Faktoren (z. B. NSAR Therapie) miteinfließen.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
6-9	Zur Erfassung und Überprüfung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit axialer SpA sollten CRP und/oder BSG bestimmt werden.	B	2b

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

7. Krankheitsaktivität und Prognose der SpA

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

Da sich die Leitlinie sowohl an Ärzte der hausärztlichen Versorgung als auch an Rheumatologen richtet, stehen zur Beantwortung dieser Schlüsselfrage für den einzelnen Arzt jeweils andere Aspekte im Fokus. So sind z.B. Patienten mit hoher Krankheitsaktivität Kandidaten für eine intensivere Diagnostik und Überwachung - daher wird die Erfassung und Messbarkeit der Krankheitsaktivität in diesem Kapitel näher erläutert. Die Erläuterung der diagnostischen Maßnahmen findet sich im Kapitel 6.1. und 6.2. Zur Abschätzung des Risikos, einen schweren Krankheitsverlauf zu erleiden, eignen sich Prognosefaktoren, die (und deren Wertigkeit) im zweiten Abschnitt dieses Kapitels unter besonderen Berücksichtigung der röntgenologischen Progression vorgestellt werden.

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

7.1. Krankheitsaktivität

Mit dem Begriff Krankheitsaktivität wird das Ausmaß der entzündlichen Aktivität beschrieben. Das Ausmaß der entzündlichen Aktivität kann grundsätzlich sowohl durch die klinische Untersuchung als auch durch Laborparameter oder durch Bildgebung evaluiert werden. Zur Erfassung der Krankheitsaktivität stehen neben Ergebnissen der

klinischen Untersuchung, der Bildgebung und der Labordiagnostik zwei validierte Messinstrumente zur Verfügung: zum einen der vom Patienten selbst auszufüllende BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) und zum anderen der neuentwickelte ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), der auf einigen BASDAI-Fragen beruht und das CRP einschließt [67],[299].

7.1.1. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Der BASDAI gehört zu den Bath Indizes (siehe Kapitel 3.1.2.2.1.). Der BASDAI erfasst die Krankheitsaktivität der Patienten, in dem diese 6 Fragen nach Müdigkeit, Rückenschmerzen, Schmerzen in peripheren Gelenken und nach Morgensteifigkeit auf einer numerischen Ratingskala zwischen 0 und 10 beantworten [67], [300]. Der BASDAI hat einen Wert zwischen 0 (niedrige Krankheitsaktivität) und 10 (hohe Krankheitsaktivität). Die Übereinstimmung des Messinstrumentes zwischen verschiedenen Anwendern liegt zwischen 0.87 und 0.94 und ist damit ausreichend hoch. Eine klinisch wichtige Verbesserung (MCID=minimum clinically important difference) ist mit 1.0 schmal [301]. Zur Abgrenzung hoher und niedriger Krankheitsaktivität wurde willkürlich vor Jahren ein BASDAI von 4 festgelegt [302]. In der klinischen Anwendung ist die hohe intraindividuelle Variabilität des BASDAI-Summenscores zu berücksichtigen [303]. Nur ca. 30% der Patienten mit AS haben auch eine periphere Arthritis (BASDAI Frage 3) bzw. Enthesitis (BASDAI-Frage 4). Die Evaluation einer mini-BASDAI Version, bei der die Fragen 3 und 4 den Patienten nicht gestellt wurde, bot jedoch keine Vorteile gegenüber der herkömmlichen Version [304]. Die BASDAI Summenwerte korrelieren gut mit Schmerzen und Steifigkeit [207]. Allerdings grenzt der BASDAI Schwellenwert von 4 nicht zuverlässig Patienten mit viel und wenig Entzündung in der Wirbelsäule ab [269].

7.1.2. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

Der ASDAS wurde in Analogie zum DAS-28 der rheumatoiden Arthritis entwickelt - ein „zusammengesetztes Instrument, welches aus 3 von 6 BASDAI Fragen (BASDAI 2 Rückenschmerz, BASDAI 3 Gelenkschwellung, BASDAI 6 Dauer Morgensteifigkeit) sowie dem CRP und dem Patientenglobalurteil besteht [299]. Bezüglich der CRP-Werte ist aufgrund einer Auswertung der DESIR Kohorte festgelegt worden, dass bei

normwertigem CRP (bzw. hs-CRP <2mg/l) mit einem Wert von 2.0 mg/l zu rechnen ist [305].

Der ASDAS kann Werte zwischen 0 und 10 annehmen. Die Schwellenwerte wurden auf Datenbasis und per Expertenkonsensus definiert mit: <1.3 = inaktive Erkrankung bzw. Remission, 1.3- 2.0 = niedrig, 2.1- 3.4 = hohe und ≥ 3.5 = sehr hohe Krankheitsaktivität [306]. Eine klinisch wichtige Verbesserung (MCID) wurde mit ≥ 1.1 Punkten festgelegt, eine bedeutende Verbesserung (major improvement) mit ≥ 2.0 Punkten [306]. Mit Anwendung des ASDAS kann gut zwischen hoher und niedriger Krankheitsaktivität differenziert werden [307], [308], [309]. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Patientenpopulation, die mit Schwellenwert BASDAI ≥ 4 oder ASDAS ≥ 2.1 erfasst werden, nicht deckungsgleich sind. Bei 568 Patienten mit einem BASDAI <4 aus dem REGISPONDER Register hatten 210 Patienten einen ASDAS $\geq 2,1$ und 16 Patienten einen ASDAS $\geq 3,5$ [310]. Umgekehrt gab es jedoch keine Patienten mit einem BASDAI ≥ 4 , die einen ASDAS <1,3 aufwiesen. Die diskriminatorische Kapazität des ASDAS unterscheidet sich nicht zwischen AS und nr-axSpA Patienten [311]. Wie auch bei anderen PRO dokumentiert, liegen die ASDAS Scores für Frauen höher als die für Männer, welches jedoch aufgrund der unterschiedlichen Beantwortung der BASDAI Fragen zustande kommt [312] .

Daten der deutschen Kerndokumentation zeigen, dass der Anteil von Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (BASDAI ≥ 4.0) von 37% im Jahr 2000 auf 19% im Jahr 2012 gesunken ist [313]. Parallel hierzu stieg der Anteil von Patienten mit guter Funktionsfähigkeit (FFbH ≥ 75) von 36% im Jahr 2000 auf 49% im Jahr 2012.

7.2. Prognosefaktoren

Eine Vielzahl von Prognosefaktoren, die mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert sind, sind für Patienten mit AS identifiziert worden. Allerdings wurden diese Faktoren überwiegend in retrospektiven Studien bzw. in Kohortenanalysen gefunden. Von den verschiedenen Faktoren ist die röntgenologische Progression am intensivsten untersucht worden. Des Weiteren wird im Kapitel 10 die Bedeutung des Rauchens als Prognosefaktor im Detail erläutert.

Prognostisch ungünstige Faktoren bei Patienten mit AS sind [223], [314], [315], [316], [317], [214, 318], [319], [70]:

1. männliches Geschlecht
2. Syndesmophyten bei der Erstvorstellung
3. früher Beginn und lange Krankheitsdauer
4. Hüftgelenksbeteiligung
5. erhöhtes CRP
6. röntgenologische SI-Gelenk-Veränderungen in den ersten 2 Jahren
7. erhebliche Sakroiliitis in der MRT bei der Erstvorstellung.

Darüber hinaus sind Einschränkungen der körperlichen Funktionsfähigkeit durch körperlich belastende Arbeit, durch die Anzahl an Komorbiditäten und durch die Erkrankungsdauer möglich [70]. Die Durchführung regelmäßiger Bewegungsübungen sowie eine gute soziale Unterstützung führt offenbar zu einer besseren körperlichen Funktionsfähigkeit [318].

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

8. Therapien

Die Behandlung von Patienten mit axSpA zeichnet sich durch ein multimodales Behandlungskonzept aus (siehe Abbildung 3). Dies umfasst neben Schulungsmaßnahmen (Kapitel 10.1) insbesondere die Kombination von nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Maßnahmen (Kapitel 8.3 und 8.4) [21]. Im Laufe der Erkrankung können rehabilitative und invasive Maßnahmen wie Injektionen oder Operationen notwendig werden (Kapitel 8.7).

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

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

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

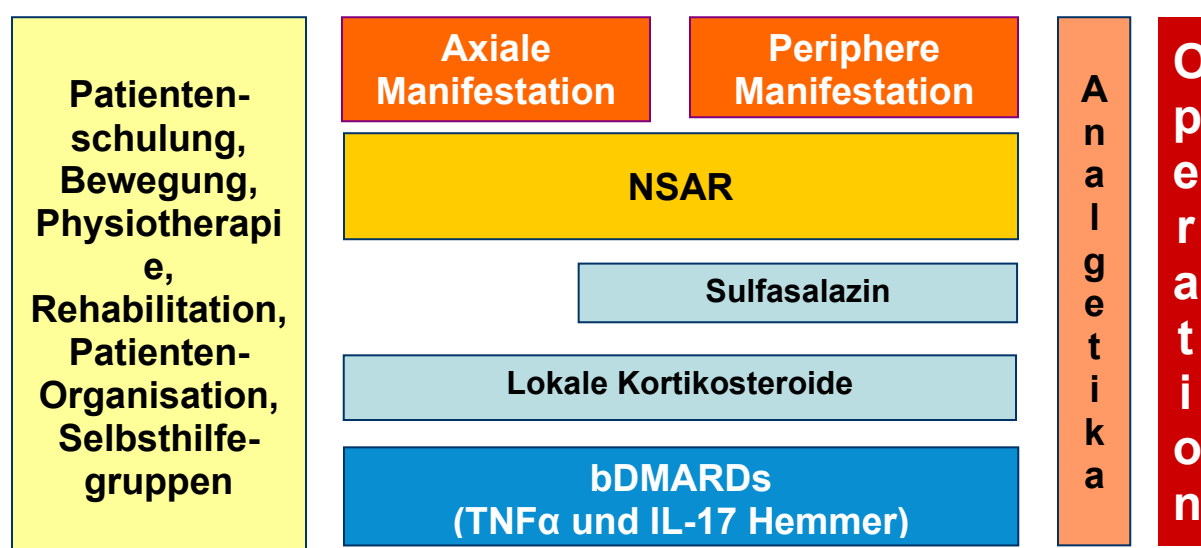


Abbildung 3: ASAS / EULAR Empfehlung für die Behandlung der axialen Spondyloarthritis (Publikation mit Genehmigung durch ASAS (www.asas-group.org))

8.1 Therapieziele

Schlüsselfrage 1: Welches sind die vorrangigen Therapieziele (z.B. Schmerzreduktion, Verhinderung der röntgenologischen Progression, Arbeitsfähigkeit, Funktionserhalt)?

Wichtige Ziele für Patienten mit SpA sind die Schmerzreduktion, der Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit, Reduktion der Steifigkeit, die Verhinderung struktureller Läsionen und der Erhalt der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit. Ein Teil dieser Ziele kann systematisch erfasst werden (Tabelle 9) [320] [321].

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

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

Tabelle 9: Möglichkeiten der systematischen Erfassung von Therapiezielen

An zentraler Stelle in der Behandlung von Patienten mit axialer SpA stehen die Reduktion der Krankheitsaktivität und das Erreichen einer klinischen Remission. Remission wird für die axiale SpA entweder durch eine Kombination klinischer Parameter (ASAS partial

remission: 4 Domänen (Schmerz, Funktion, Entzündung, Patientenurteil), kein Wert höher als 2 Einheiten) oder durch das Erreichen eines ASDAS Schwellenwertes von <1.3 angegeben (siehe Kapitel 7.1.2.) [306, 322]. Prädiktoren für das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität bzw. Remission sind kurze Erkrankungsdauer, erhöhte Entzündungsparameter und erhaltene Funktionsfähigkeit [15, 323-327].

Die Verhinderung der röntgenologischen Progression in Gelenken und Wirbelsäule ist ebenfalls ein wichtiges Ziel in der Rheumatologie. Die Hemmung der röntgenologischen Progression ist im Gegensatz zum Effekt von Therapien auf das Entstehen von Erosionen bei der RA bei Patienten mit axialer SpA bisher noch nicht ganz überzeugend gezeigt worden.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
8-3	Die Therapie eines Patienten mit axialer SpA sollte immer wieder an den aktuellen Gesundheitszustand, die Auswirkungen der Behandlung und die gemeinsam vorab definierten Ziele angepasst werden (siehe Präambel 2.5).		EK
8-4	Die Behandlung sollte fortwährend an ein festgelegtes Therapieziel angepasst werden. Dieses wird zwischen Arzt und Patient festgelegt und kann im Krankheitsverlauf adaptiert werden. Dabei liegt für das Erreichen einer Remission/niedrigen Krankheitsaktivität die größte Evidenz vor.		EK

***EK=Expertenkonsens**

8.2. Therapiestrategie

Schlüsselfrage 23: Wie wirken sich die verschiedenen Facetten der Erkrankung auf die Therapiestrategie aus?

Es gibt keine Studien, die verschiedene Therapiestrategien miteinander vergleichen.

8.3. Nicht-pharmakologische Therapiemaßnahmen

Schlüsselfrage 15: Welche Effekte haben physiotherapeutische Verfahren und welche Behandlungsmethode erzielt die besten Ergebnisse und mit welcher Intensität?

Schlüsselfrage 16: Welche Effekte haben Trainings- und Rehabilitationsprogramme?

Körperliche Aktivität stellt neben der gewöhnlich parallelaufenden medikamentösen Therapie eine wesentliche Säule im Behandlungskonzept der axialen SpA dar (siehe Abbildung 3). Dabei bezieht sich der Begriff „körperliche Aktivität“ sowohl auf die Steigerung der Alltagsaktivität, die sportliche Betätigung oder Durchführung physiotherapeutischer Maßnahmen. Ziele der Bewegungstherapie sind nicht nur der Erhalt der körperlichen Beweglichkeit und die Verminderung der Steifheit, sondern auch die Schmerzreduktion, eine verbesserte Haltung, Koordination, Sturzprophylaxe und der Erhalt der funktionalen Gesundheit (siehe Kapitel 9). Dabei ist ein erklärtes Ziel der Therapie, an die Ressourcenpotenziale der Patienten anzuknüpfen. Es ist wichtig, den Patienten zu vermitteln, dass die Bewegungsübungen regelmäßig durchgeführt werden sollen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist es, den Patienten darauf hinzuweisen, dass Bewegung im Alltag ein essentieller Aspekt der Behandlung ist. Die EULAR Empfehlungen zur körperlichen Aktivität bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen fassen die wesentlichen Empfehlungen zusammen [328]. Die körperliche Aktivität sollte sich auf die Bereiche kardiorespiratorisches Training, Widerstandsübungen, Dehnungen und Stabilisationsübungen erstrecken. Vor dem Hintergrund von Komorbiditäten bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis sollte der Gesundheitszustand des Patienten vor Einleitung einer Physiotherapie bekannt sein und in die Überlegungen mit einfließen [329].

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

Die Studienlage zu Bewegungstherapien ist auch bei AS, methodisch bedingt, eher spärlich. Bei vielen Studien fehlt eine Kontrollgruppe, oft ist die Studiendauer zu kurz und

die Anzahl der Patienten zu gering und nicht selten fehlt ein definierter Endpunkt. Die Studien zeigen, dass physiotherapeutische und rehabilitative Maßnahmen kurz- und mittelfristig wirksam sind [330], [331]. Es ist schwierig, die Ergebnisse der einzelnen Studien direkt zu vergleichen, zumal die Art und Weise der Interventionen und die verwendeten Outcome-Parameter meist unterschiedlich ist.

Insgesamt ist die Rate der physiotherapeutischen Verordnungen immer noch gering. In der französischen Frühkohorte lag sie bei 24% innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnosestellung [332]. Die Daten der deutschen Kerndokumentation zeigen, dass 47% der AS Patienten Physiotherapie verordnet bekamen [333]. Die Rate an Verordnungen war bei Patienten mit Funktionseinbußen am größten.

8.3.1. Bewegungstherapie

8.3.1.1. Bewegungstherapie im Trockenen

Für Patienten mit AS sind folgende Bewegungstherapien im Trockenen beschrieben worden: angeleitete Einzelkrankengymnastik, Eigenübungsprogramm im Rahmen der häuslichen Bewegungstherapie, angeleitete Gruppentherapien und kombinierte Therapien. Eine Cochrane Analyse zeigt, dass häusliche Bewegungstherapie oder angeleitete Übungen besser sind als keine Therapie, dass angeleitete Gruppentherapien besser sind als häusliche Übungen und dass kombinierte Therapien mit Übungen im Wasser und Übungen auf dem Trockenen gefolgt von Gruppentherapien besser sind als alleinige Gruppentherapie [330]. Eine Metaanalyse zeigt einen Einfluss angeleiteter Bewegungsübungen auf die Krankheitsaktivität (weighted mean deviation=-0,581 (95%; CI=-0,940 bis -0,222), auf die körperliche Funktionsfähigkeit (weighted mean deviation=-0,438 (95%; CI=- 0,791 bis -0,085) und auf den Bewegungsumfang der Wirbelsäule (weighted mean deviation=-0,513 [(95%; CI=-0,948 bis -0,078) [334]. Dass Patienten mit AS von Übungsprogrammen profitieren, belegt ein systematisches Review, in der der Einfluss von Bewegungsübungen auf Schmerzen, Steifigkeit der Wirbelsäule, des Thorax und der Hüftgelenke, Krankheits- und Alltagsaktivität belegt wurde. Ebenso wurde der Patientenaufklärung sowie der aktiven Beteiligung und Motivation eine hohe Bedeutung zugemessen. [335]. In einer kontrollierten Studie mit 70 Patienten konnte gezeigt werden, dass sowohl Übungen zur Steigerung der körperlichen Fitness als auch

Dehnungsübungen die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit AS positiv über 24 Wochen beeinflussen [336]. Die Durchführung eines häuslichen Übungsprogramms wirkt sich nicht nur auf die Krankheitsaktivität und die körperliche Funktionsfähigkeit aus, sondern auch auf depressive Symptome des Patienten [337]. Für ein kardiovaskuläres Fitness-Training, das dreimal pro Woche zusätzlich zu wöchentlichen Übungen zur Förderung der Beweglichkeit durchgeführt wurde, konnte im Vergleich zu alleinigen Bewegungsübungen eine höhere Fitness sowie eine Schmerzreduktion nachgewiesen werden [338]. In einer kleinen Studie mit 48 AS Patienten pro Gruppe zeigte sich, dass ein multimodales Training mit Pilates, McKenzie und Heckscher Übungen im Vergleich zu einem klassischen Bewegungsprogramm die körperliche Funktionsfähigkeit, die Krankheitsaktivität und die Lungenfunktion verbessert [339]. Die Effektivität von Pilates Training in Bezug auf eine Besserung der körperlichen Funktionsfähigkeit zeigte sich auch in einer weiteren, kleineren Studie mit insgesamt 55 Patienten [340].

Jedoch zeigen Versorgungsstudien, dass regelmäßige Bewegungstherapie nur von ca. einem Drittel der Patienten auch wirklich konsequent durchgeführt wird – unabhängig von einer begleitenden Therapie mit TNFi [341]. In einer norwegischen Kohortenstudie wurde der Grad der körperlichen Aktivität sowie der Energieverbrauch in metabolischen Äquivalenten erhoben [342]. Hier zeigte sich, dass alle Patienten mit AS gegenüber gesunden Kontrollen einen geringeren Energieverbrauch angeben und dass Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität den niedrigsten Energieverbrauch angeben (Median MET/Woche 4,300 in der Kontrollgruppe, und 3,073 bei hoher-bzw. 4,290 bei niedriger Krankheitsaktivität ($p=0,02$)). In einer weiteren RCT wurde die Wirksamkeit eines 3-wöchigen multidisziplinären Rehabilitationsprogramms gegenüber einer üblichen Therapie bei Patienten mit AS verglichen. Die Ergebnisse zeigte signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität, Schmerzsituation, Wohlbefinden und der körperlichen Funktionsfähigkeit [343]. Der nachhaltige Effekt von Rehabilitationstraining in Form von Kräftigung, Dehnungen, Herz-Kreislauf-Training, Wirbelsäulen-, Thorax- und Hüftgelenksmobilisationen wurde in einer kontrollierten, klinischen Untersuchung untersucht. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit einer Verhaltensschulung konnte nach 12 Monaten eine verbesserte Wirbelsäulenbeweglichkeit, Thoraxexpansion und Krankheitsaktivität nachgewiesen werden [344] (siehe auch Kapitel .8.7.).

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

Die Mehrzahl der Studien zeigt eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit nach 2- 4 Monaten sowohl in der Behandlungs- als auch in der Kontrollgruppe [330, 345-348], [349]. In einer Metaanalyse von 6 RCTs mit insgesamt 1098 Patienten wurden durch Bewegungsprogramme im häuslichen Bereich größere Effekte in Bezug auf Krankheitsaktivität, Funktionsfähigkeit und depressiver Symptome nachgewiesen, die allerdings nur für die Funktionsfähigkeit von klinischer Relevanz waren [337]. Die regelmäßige Bewegungstherapie bestand aus angeleiteten Übungen durch Physiotherapeuten, die die Patienten in der Regel regelmäßig (Schwankung zwischen täglich bis zwei Mal wöchentlich) selbständig zu Hause durchführen sollten. Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die eine Gruppentherapie oder keine bestimmte Bewegungstherapie, durchgeführt haben. Eine Metaanalyse aus drei kontrollierten Studien fand ebenfalls nach Bewegungsübungen bessere Funktionsfähigkeit, Krankheitsaktivität und Beweglichkeit gegenüber alltäglichen Bewegungsaktivitäten [334]. Im Widerspruch hierzu steht eine Studie, die keine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit zeigte [350]. Neue Entwicklungen der Exergames (körperliche Übungsprogramme in Verbindung mit spielerischen Computeranimationen) haben verglichen mit Kontrollen ohne Exergames-Übungen höhere Effekte auf die körperliche Funktionsfähigkeit gezeigt [351]. Es überwiegen erste Studien, die eine Verbesserung der pulmonalen Funktion durch regelmäßige Bewegungstherapie zeigen.

In einer Studie wurde mittels einer experimentellen Methode (Global Postural Reeducation (GPR) Methode) eine Verbesserung der pulmonalen Funktionsparameter erreicht, während in einer anderen Studie keine Verbesserung festgestellt werden konnte [346], [348]. Die Diskrepanz kann jedoch auch auf die relativ kurze Beobachtungszeit (12 bzw. 8 Wochen) zurückzuführen sein.

Das aktuelle Cochrane-Review zur Physiotherapie bei AS kommt hinsichtlich der Physiotherapie bei AS zu ähnlichen Schlussfolgerungen [330, 352],[353]. In drei Studien wurden eindeutige Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit festgestellt [352], [354], [353], aber nur in einer konnte gezeigt werden, dass auch die Schmerzen durch die Bewegungstherapie abnahmen [354]. In einer Studie wurde insbesondere eine Verbesserung der Thoraxbeweglichkeit und des Hinterkopf-Wand-Abstandes erzielt

(Gewichtete mittlere Differenz 1.46; 95% CI 0.29 – 2.63) [353]. In einer weiteren Arbeit konnte die erreichte Funktionsverbesserung durch eine dauerhafte gering intensive Behandlung, bei der im Mittel nur 1.5 Visiten durch den Physiotherapeuten in 4 Monaten erforderlich waren, aufrecht erhalten werden [355].

8.3.1.1.2. Einzeltherapie verglichen mit Gruppentherapie

Eine Studie, die Effekte einer Gruppentherapie mit denjenigen von häuslichen Übungen verglich, fand in keiner Gruppe eine Verbesserung von körperlicher Funktionsfähigkeit und Schmerzen nach einer Therapie von 6 Wochen [356]. Für das allgemeine Gesundheitsgefühl der Patienten waren Bewegungstherapie in der Gruppe mit Maßnahmen physikalischer Therapie besser als eine Individualtherapie [357]. Im Vergleich zu einem häuslich durchgeführten Eigenübungsprogramm zeigte sich in einer Studie nach einem 3-wöchigen Programm mit Bewegungstherapie in der Gruppe und Hydrotherapie eine kurzfristige Verbesserung der Schmerzen, dieser Effekt hielt aber nicht über 6 Monate hinaus an [358]. Eine andere randomisierte Studie zeigte keinen zusätzlichen Effekt einer solchen Intervention auf Schmerzen und Funktion [359]. Bewegungstherapie in der Gruppe wurde darüber hinaus als kosteneffektiv bewertet [360].

8.3.1.2. Bewegungstherapie im Wasser (Balneotherapie)

Studien, die Ergebnisse von Maßnahmen im Wasser berichten, werden häufig in Thermalbädern durchgeführt. Innerhalb der Studien gibt es für die Patienten häufig kombinierte Anwendungen mit aktiven Übungen in warmem Wasser und passiven Anwendungen wie Fangopackungen. Teilweise werden die Ergebnisse während eines stationären Rehabilitationsprogrammes erhoben, was die Analyse der einzelnen Effekte erschwert [350], [361], [362]. In 2 der 3 Studien erhielten die Patienten zusätzlich eine Therapie mit TNFi [350], [361]. In einer Studie verbesserte sich nur die Therapiegruppe an den drei Untersuchungszeitpunkten (T1 nach den Anwendungen, T2 nach 3 Monaten und T3 nach 6 Monaten) bezüglich der körperlichen Funktionsfähigkeit (gemessen mit BASFI). Die Krankheitsaktivität (gemessen mit BASDAI) war nach 6 Monaten aber in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich gegenüber Baseline. Ein Gruppenvergleich wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Dagegen besserten sich in

einer anderen Studie nach 6 Monaten nicht der BASFI, sondern nur die Parameter für Lebensqualität [350]. In einer weiteren Studie wurde eine Therapie mit Stangerbädern in Kombination mit Bewegungstherapie über eine Periode von 3 Wochen mit einer Gruppe verglichen, die nur Bewegungstherapie über eine Periode von 3 Wochen durchgeführt hatten [362]. Hierbei zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung in BASFI und BASDAI, jedoch nicht im BASMI. Die Prüfung des Gruppenunterschieds zeigte eine stärkere Verbesserung für die kombinierte Therapiegruppe. In einem Cochrane-Review zeigten die eingeschlossenen Studien keine Unterschiede zwischen der Balneotherapiegruppe und der Vergleichsgruppe, weder bei Beweglichkeit noch bei Schmerzen und Steifheit [363], [364], [330].

Nr	Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad	Evidenz
8-5	Patienten mit axialer SpA sollten zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung auf die Wichtigkeit von Sport, Bewegung im Alltag und regelmäßiger Bewegungstherapie hingewiesen und individuell beraten werden.	B	1 / 2+
8-6	Bewegungsübungen, die zu Hause durchgeführt werden, sind zwar effektiv, aber alleine nicht immer ausreichend. Angeleitete Bewegungstherapien (als Trocken- oder Wasserübungen), individuell oder als Gruppe, sollten zusätzlich zum häuslichen Bewegungsprogramm verordnet werden.	B	1 / 2+
8-7	Bewegungstherapien sollten zusätzlich zur medikamentösen Therapie (B) bzw. interventionellen Therapien (Expertenkonsens) erfolgen, da sie zu einer weiteren Verbesserung der Beweglichkeit und der Funktionsfähigkeit im Alltag führen.	B	1 / 2+

Kommentar zu 8-5 bis 8-7: Die kontrollierten Studien ohne Randomisierung sind mehrheitlich über einen kurzen Zeitraum durchgeführt worden. Daher wurde der Empfehlungsgrad von „A“ auf „B“ herabgestuft. Die Aussagen beruhen auf Studien mit AS

Patienten, so dass sich der Empfehlungsgrad mindert, wenn er auf die Gesamtgruppe der axialen SpA übertragen wird.

8.3.2. Manuelle Therapie

Manuelle Mobilisation kann zu einer verbesserten Körperhaltung und zu einer Zunahme der Wirbelsäulen- und Thoraxbeweglichkeit führen (Thorax-Expansion) [348]. In der Manuellen Medizin kommen als Behandlungstechniken Weichteiltechniken, Mobilisation, Manipulation und neuromuskuläre Therapie zur Anwendung. Aufgrund des geringeren Kraftimpulses mit hoher Geschwindigkeit und kleiner Amplitude stellt die Manipulation eine Besonderheit dar und sollte an der Wirbelsäule bei Patienten mit axialer SpA nicht eingesetzt werden. Die manuelle Mobilisationsbehandlung löst sensomotorische (wie beispielweise veränderte Schweißsekretion, Durchblutung und Tonusregulation) und neurophysiologische (z.B. Schmerzverarbeitung) Effekte aus. Ziel dieser Methode ist die Normalisierung und Ökonomisierung von Körperfunktionen. Die oben zitierte, kleine Studie (n= 34 Patienten mit AS) von Widberg et al. enthält keine Angaben zu vorbestehenden funktionellen Einbußen, die als Einschlusskriterium gewählt wurden. Insbesondere gibt es keine Angaben zu bereits bestehenden Strukturveränderungen. Der BASFI in der Erstuntersuchung lag bei 3.2 ± 1.75 , ein Schmerzlevel wird nicht angegeben. Die Studie zeigt eine Verbesserung der Körperhaltung und eine Verbesserung im BASMI, die sich nach einer 8-wöchigen Therapie zeigte. Außerhalb dieser Studie und einer Studie von 2005 gibt es lediglich Fallberichte zum Themenkreis der manuellen Medizin [365]. Diese beschränken sich auf manuelle Therapien am Achsenskelett und umfassen weitgehend Mobilisationstechniken und zielen weniger auf Manipulationen ab. Manipulationen am SI-Gelenk spielen lediglich in der frühen Erkrankungsphase eine Rolle.

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

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
----	----------------------	-----------------	---------

8-8	Manuelle Therapie (Mobilisation) kann durchgeführt werden, um eine Verbesserung der Wirbelsäulenbeweglichkeit und eine verbesserte Körperhaltung zu erreichen.	0	2
8-9	Manipulationen an der Wirbelsäule sollten nicht durchgeführt werden.	B	2

Kommentar zu 8-8: Herabstufung des Empfehlungsgrades von „B“ auf „0“, da nur eine schmale Datenlage vorliegt.

8.3.3. Hyperthermie/Kältetherapie

Diese Verfahren sind in kleinen kontrollierten Studien untersucht worden. In einer niederländischen Studie mit 17 AS Patienten führte eine Therapie mit 2 Saunagängen (55°C) zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von 4 Wochen zu einer Reduktion der Steifheit und Schmerzen unmittelbar nach den Saunagängen [366]. Dieser Effekt bestand ebenfalls in der Kontrollgruppe mit RA Patienten, in beiden Gruppen hielten die Effekte aber nicht dauerhaft an. Eine milde Hyperthermie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe führt bei Patienten mit AS ohne Entzündungsschub zu signifikant niedrigeren Zytokinspiegeln 6 und 12 h nach einem Überwärmungsbad [367].

Die Ganzkörper-Kältetherapie wurde bezüglich der Schmerzreduktion von AS-Patienten in einer kleinen kontrollierten Studie als nicht effektiv angesehen [368].

8.3.4. Elektrotherapie, Magnetfeldtherapie und Ultraschall

Eine sehr begrenzte Anzahl an Studien nimmt zu elektrotherapeutischen Verfahren Stellung. Stangerbäder in Kombination mit Bewegungstherapie über 3 Wochen führten gegenüber der Gruppe mit Übungen ohne Stangerbäder zu einer Verbesserung von BASMI, BASFI, BASDAI und ASQoL [362].

Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) im Vergleich zu einer simulierten TENS-Behandlung über 3 Wochen ergab im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie keine signifikante Kurzwirksamkeit hinsichtlich Schmerzen in der Behandlungsgruppe [369].

Für eine 20-minütige Magnetfeldtherapie der Hüftregionen (2 Hz) zusätzlich zu Kurzwellentherapie und Bewegungsübungen an 15 Tagen wurden im sechsmonatigen Verlauf bei 66 AS Patienten kein Unterschied gegenüber Placeboultraschall bei sonst gleiche Kombinationstherapie festgestellt [370].

In einer kleinen kontrollierten Studie mit 52 AS Patienten wurde der additive Effekt von einer Ultraschalltherapie (5Hz) der paravertebralen Muskulatur vor dem Hintergrund eines supervidierten Übungsprogramms untersucht [371]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die zusätzliche Ultraschall Therapie den Effekt der Übung bei Patienten mit AS erhöht.

8.3.5. Ergotherapie

Ergotherapie kann dazu beitragen, dass bei Patienten mit AS die Krankheitsaktivität abnimmt und die körperliche Funktionsfähigkeit zunimmt, wenn die Patienten eine Schulung zu gelenkschonendem Verhalten und Selbstmanagement Methoden anwenden [372].

8.4. Medikamentöse Therapie

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

Schlüsselfrage 11: Zu welchem Zeitpunkt kann eine medikamentöse Therapie beendet werden?

Schlüsselfrage 12: Nach welchem Zeitraum sollte bei den verschiedenen Medikamenten ein Therapieerfolg evaluiert werden?

Schlüsselfrage 13: Welche unerwünschten Wirkungen von medikamentösen Therapien müssen im Langzeitverlauf beachtet und mit dem Patienten kommuniziert werden?

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

8.4.1. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

8.4.1.1. Wirksamkeit

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) spielen in der Behandlung von Patienten mit axialer SpA eine zentrale Rolle. Für die AS liegt klare Evidenz vor, dass NSAR sowohl bei kurzfristiger als auch bei längerer Behandlungsdauer hinsichtlich der Linderung von Schmerzen und Steifigkeit an der Wirbelsäule und an peripheren Gelenken wirksam sind [373], [374], [375], [376], [377], [378], [379]. In den Studien wird über einen mittleren Rückgang der Schmerzen um 30 mm auf einer visuellen Analogskala (VAS) 0-100 mm berichtet. Die Besserung setzt in der Regel in den ersten 48 Stunden nach Einnahme der Medikation ein. Die Mehrzahl der Patienten (70-80%) berichtet von einer guten bis sehr guten Besserung ihrer Symptome. In einer neueren kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass unter einer NSAR Monotherapie (in dieser Studie hatte die Vergleichsgruppe Infliximab erhalten) 35.3% der Patienten mit einer NSAR Monotherapie den Endpunkt der partiellen Remission in Woche 28 erreichten (Infliximabgruppe allerdings 61.9%) (siehe Kapitel 8.4.2.) [380]. Dieser Effekt ist unabhängig von der Gegenwart einer peripheren Arthritis. Patienten, die zusätzlich eine Synovitis hatten, zeigten aber weniger Besserung bei den Wirbelsäulenschmerzen [381]. Die Wirksamkeit der NSAR ist individuell unterschiedlich. In den Studien zeigte sich auf Gruppenebene eine höhere Wirksamkeit bei Gebrauch von höheren Dosen [382], [377]. Die Effektstärke für NSAR bezüglich „Schmerz“ wurden in einer Metaanalyse mit -1.07 SMD (standardisierte mittlere Differenz) (95%CI -1.55 bis -0.58) angegeben [383]. In derselben Metaanalyse zeigte sich eine moderate Effektstärke bezüglich „körperlicher Funktionsfähigkeit“ mit -0.54 SMD (95%CI -0.67 bis -0.42). Das Ausmaß der Effektstärke bei Patienten mit AS konnte in einem neueren Cochrane Review, einer Metaanalyse und einer kontrollierten Studie bestätigt werden [378, 379, 384]. Daten zu Patienten mit nr-axSpA gibt es nicht, so dass medikamentöse Empfehlungen für diese Patientengruppe nur im Analogieschluss möglich sind. In einer kontrollierten Studie mit Naproxen versus Naproxen+Infliximab zeigte sich, dass 35.3% der Patienten im Naproxen Monotherapiearm den Status einer klinischen Remission nach einer Therapiedauer von 24 Wochen erreichte, dabei fand sich kein Unterschied zwischen den Subgruppen AS und nr-axSpA. [380].

In den meisten randomisierten Studien über NSAR in der Behandlung von AS-Patienten werden verschiedene Substanzen miteinander verglichen. Bis jetzt gibt es hierbei allerdings keine klare Evidenz, dass ein NSAR besser ist als das andere. Bezüglich der Wirksamkeit der Medikation gibt es nach bisherigen Erkenntnissen keinen Unterschied zwischen traditionellen NSAR und Coxiben [385].

Eine Wirkung von NSAR auf im MRT nachweisbare entzündliche Läsionen in der Wirbelsäule ist nicht nachgewiesen. In einer 6-wöchigen Studie mit Etoricoxib 90 mg/d bei Patienten mit aktiver AS traten nur geringfügige Änderungen der in der MRT sichtbaren entzündlichen Läsionen der Wirbelsäule auf - allerdings wurden hier auch nur relativ wenige Patienten eingeschlossen und vor allem solche, die klinisch auf NSAR nicht gut angesprochen hatten [278].

Ein geringer Einfluss einer NSAR-Therapie auf die Höhe von CRP und BSG ist nach Datenlage wahrscheinlich [382], [373], [292]. In einer gepoolten Analyse zeigte sich, dass die Änderung des CRP zwischen der NSAR- und der Placebo-Gruppe unterschiedlich war und dass der Therapieeffekt umso höher lag, je höher das CRP bei Einschluss in die Studie mit 851 AS Patienten war [292]. In einer Metaanalyse zeigte sich allerdings kein sicherer Einfluss auf Akute Phase Proteine [383].

Die Anzahl der zu behandelnden Patienten, um eine Verbesserung zu erzielen (number needed to treat = NNT) ist für eine Therapie mit Coxiben oder konventionellen NSAR klein und bewegt sich zwischen 2 und 3 [386]. In dieser post-hoc Analyse einer Studie mit 4 Armen (Etoricoxib 90 mg, Etoricoxib 120 mg, Naproxen 1000 mg, Placebo) errechnete sich zu Woche 6 eine NNT für eine mindestens 30%ige Verbesserung des BASDAI von 2.0, 2.0 und 2.7 in den aktiven Gruppenarmen. Bei Patienten mit einer TNFi Therapie konnte gezeigt werden, dass die Dosis der NSAR Medikation durch die effektive Kontrolle der Krankheitsaktivität gesenkt werden kann (siehe Kapitel 8.4.) [387]

Der Therapieerfolg von einem einzelnen NSAR-Präparat kann in der Regel nach 1 - 2 Wochen bei einer Dosierung in Maximaldosis beurteilt werden [377], [382]. In den ASAS-Empfehlungen zur TNFi Therapie bei Patienten mit axialer SpA wird vor dem Beginn einer solchen Therapie eine Behandlung mit mindestens 2 NSAR über insgesamt 4 Wochen empfohlen, bevor eine nicht ausreichende Effektivität angenommen werden kann. [388].

In der klinischen Praxis wird der behandelnde Arzt bei Unwirksamkeit eines Medikamentes häufig einen Präparatewechsel vornehmen. Studien über die Wirksamkeit eines Wechsels fehlen vollständig. In der oben zitierten DVMB-Befragung gaben 20% der Patienten an, dass sie innerhalb des letzten Jahres vor Durchführung der Befragung mehr als ein NSAR Präparat verwendet haben [389]. Bei Patienten mit noch nicht ganz beherrschten Schmerzen oder Schmerzen aus nicht-entzündlichen Gründen können Schmerzmittel wie Paracetamol oder Opioide bzw. opioid-ähnliche Medikamente berücksichtigt werden, wenn eine NSAR-Behandlung nicht angesprochen hat, kontraindiziert war und/oder schlecht vertragen wurde [21]. Studien liegen hierzu allerdings nicht vor.

8.4.1.2 Therapiedauer

Die Datenlage bezüglich der optimalen Dauer der Medikation mit NSAR ist spärlich. Die Studien umfassen meist nur eine relativ kurze Studiendauer zwischen 6 und 12 Wochen, nur eine Studie ist in den letzten Jahren über einen Zeitraum von einem Jahr durchgeführt worden [377]. In einer offenen Befragung der Deutschen Vereinigung Morbus Bechterew (DVMB) gaben 71.4% Patienten an, dass sie mehr als 4 Jahre mit NSAR behandelt wurden [389].

Es ist unklar, ob NSAR als Dauertherapie bei Patienten mit AS möglicherweise einen krankheitsmodifizierenden Effekt mit einer Reduktion der röntgenologischen Progression haben. In einer 2005 publizierten kontrollierten und randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit von einer kontinuierlichen Therapie mit Celecoxib im Vergleich zu einer Bedarfstherapie untersucht. Hierbei ergaben sich deutliche Anhaltspunkte, dass die kontinuierliche Therapie einen günstigeren Einfluss auf die Röntgenprogression an der Wirbelsäule nach 2 Jahren hatte [390]. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich nur bei Patienten mit erhöhtem CRP ein geringeres Fortschreiten der Röntgenprogression [293]. Diese Ergebnisse konnten in einer Analyse der deutschen Inzptionskohorte bestätigt werden [294]. Allerdings konnte die Hemmung der radiologischen Progression unter einer kontinuierlichen NSAR Gabe in einer weiteren großen kontrollierten Studie nicht bestätigt werden [391]. In der Diclofenac Gruppe mit kontinuierlicher Medikation war die mSASSS-

Progression sogar numerisch höher (1.28 (95%CI 0.7-1.9) als in der Diclofenac bei Bedarf Gruppe mit 0,79 (95%CI 0.2-1.4).

8.4.1.3. Unerwünschte Wirkung

Die Sicherheit von NSAR ist besonders wichtig, wenn man in Betracht zieht, dass diese Behandlungsform bei einem nicht geringen Teil der Patienten über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden muss. Die Studienlage hinsichtlich der Sicherheit von NSAR bei Patienten mit axSpA ist spärlich. In zwei Cochrane Reviews zu NSAR bei Arthritiden bzw. bei axialer SpA wurden 17 bzw 35 Studien eingeschlossen [378, 392]. Bei Patienten mit axSpA liegen kontrollierte Studien nur für Patienten mit AS vor. In dem aktuellen Cochrane Review zur NSAR Therapie bei axSpA wurde kein Unterschied zwischen traditionellen NSAR und COX-2 Hemmer hinsichtlich gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse berichtet, insgesamt lagen in der Verumgruppe im Vergleich zu Placebo mehr gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (RR 1,92, 95% CI 1,41–2,61) [378]. In einer Studie wurde in den 3 Behandlungsgruppen (Diclofenac 75 mg 2 x tgl., Celecoxib 200 mg 1 x tgl., Celecoxib 200 mg 2 x tgl.) über eine Rate von unerwünschten Wirkungen von 54.8% berichtet [382]. Die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen lag bei 20%. Die Rate an gastrointestinalen unerwünschten Wirkungen lag in der Diclofenac Gruppe (28.4%) signifikant höher als in der Celecoxib Gruppe (200 mg/d: 15%, 400 mg/d: 16.7%) (p=0.006). In einer kürzlich publizierten Kohortenstudie aus Schweden mit 21.872 Patienten mit SpA waren die Sicherheitsdaten vergleichbar mit denen publizierter Daten [393]. Das relative Risiko für arteriosklerotische Ereignisse unterschied sich in dieser Kohorte nicht zwischen COX Hemmer und nicht selektiven NSARs: RR 1.0, 95% CI, 0.7 – 1.5. Das relative Risiko für gastrointestinale Ereignisse war niedriger für Patienten, die keine NSAR erhalten haben: RR 0.5, 95% CI, 0.4 – 0.7. Es liegen allerdings umfangreiche Sicherheitsdaten zur NSAR-Langzeittherapie bei anderen Erkrankungen wie RA und Osteoarthrose vor [394], [395], diese Patientengruppen sind allerdings im Mittel durchweg deutlich älter als Patienten mit axialer SpA. Aufgrund der guten Effektivität der NSAR-Therapie bei axSpA wird das Nutzen/Risiko-Verhältnis der NSAR bei dieser Indikation für insgesamt günstig gehalten [396].

Neben Blutungsrisiken sind NSAR und Coxibe mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert [397, 398]. Allerdings ist bei der Interpretation der kardiovaskulären Daten bei NSAR im allgemeinen zu bedenken, dass bei Patienten mit AS eine erhöhte Mortalität für diejenigen Patienten gezeigt wurde, die wenig oder keine NSAR eingenommen hatten [128, 159]. Die norwegischen Forscher analysierten eine OR von 4.35 (95%CI 1.753 to 10.771) bei Patienten, die wenig oder keine NSAR eingenommen hatten, und die kanadischen Kollegen analysierten eine reduzierte HR von 0.1 (95%CI 0.01 – 0.61) für den Tod aufgrund eines vaskulären Ereignis, wenn traditionelle NSAR eingenommen wurden.

Aufgrund des Sicherheitsprofils der NSAR-Präparate sollte die Dosierung und Dauer der Therapie kritisch fortwährend überprüft werden. Hierzu liegen DGRh-Empfehlungen zur Verordnung von NSAR vor [399]. Da es sich bei Patienten mit chronisch rheumatischen Erkrankungen um eine besondere Patientengruppe handelt, sind von einem multidisziplinären Expertengremium Empfehlungen zum Einsatz von NSAR und Coxiben veröffentlicht worden [400]. Bei Patienten über 60 Jahre und/oder weiteren gastrointestinalen Risiken sollte die Kombination mit einem Protonenpumpeninhibitor erwogen werden [401]. Zusätzlich wird bei Patienten mit Risikofaktoren, wie gastrointestinale Blutung in der Anamnese, Komedikation mit Thrombozytenaggregationshemmer, oraler Antikoagulation, Bisphosphonaten, Colitis ulcerosa, Alkoholismus eine Kombination mit Protonenpumpenhemmern empfohlen [402].

Patienten, die eine Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS haben, müssen diese Medikation ca. 1 h vor dem NSAR einnehmen, da ansonsten die Wirksamkeit der Thrombozytenaggregationshemmung reduziert sein kann [403, 404]

NSAR sind formal erst ab einer eGFR < 30 ml/min kontraindiziert. Da NSAR mit einem erhöhten Risiko für akutes Nierenversagen assoziiert sind und zu Progression der Niereninsuffizienz führen, ist eine individuelle Entscheidungsfindung und Monitoring notwendig [405, 406]

Ein Problem bei Patienten mit SpA kann selten darin bestehen, dass es durch den NSAR-Gebrauch zu einer Exazerbation einer Psoriasis vulgaris kommen kann [407]. Aufgrund dessen empfehlen die EULAR Empfehlungen für die Behandlung der PsA, NSAR als Erstlinientherapie [408].

Nr	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs Grad	Evidenz
8-10	Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) inklusive Coxibe sollen bei symptomatischen Patienten mit axialer SpA als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden.	A	1+
8-11	Die Dosierung und Therapiedauer der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) inklusive Coxibe richtet sich nach der Intensität der Beschwerden des Patienten.	Statement	
8-12	Die Effektivität einer neu begonnenen Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sollte nach 2 – 4 Wochen beurteilt werden. Weitere Kontrollen sollen individuell vereinbart werden.	B	1+
8-13	Wenn ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) nicht gewirkt hat, sollte ein zweites NSAR für weitere 2-4 Wochen versucht werden.	B	1+
8-14	Eine kontinuierliche Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) ist indiziert, solange diese für eine gute Symptomkontrolle erforderlich ist.	Statement	

Kommentar zu 8-10: Die Aussagen beruhen auf Studien mit AS Patienten, so dass sich der Empfehlungsgrad mindert, wenn er auf die Gesamtgruppe der axialen SpA übertragen wird.

Kommentar zu 8-13: Es gibt keine Strategiestudien, die den Ablauf verschiedener NSAR Medikation miteinander vergleichen. Diese Schlussfolgerung beruht allein auf verschiedenen unabhängigen RCT. Daher wurde die Empfehlung von Empfehlungsgrad „A“ auf „B“ herabgestuft.

8.4.2. Biologika (Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs))

Patienten, die unter der Standardtherapie mit NSAR keine ausreichende Reduktion der entzündlichen Krankheitsaktivität erreichen, können Biologika verschrieben bekommen. In der französischen Frühkohorte haben innerhalb eines Jahres nach Einschluss in die Kohorte 23.4 % der Patienten Biologika verordnet bekommen [409]. Bei Patienten mit axSpA spielen die Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF) und Interleukin-17 in der Pathogenese eine wichtige Rolle, die beide durch biotechnologisch hergestellte Substanzen geblockt werden können. TNF-Inhibitoren (TNFi) sind für die Gesamtgruppe der axSpA zugelassen, Interleukin-17-Inhibitoren im Moment nur für die AS¹.

8.4.2.1. Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNFi)

TNFi sind bei Patienten mit axialer SpA klinisch effektiv und werden bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität eingesetzt [410-415]. Die pathophysiologische Rationale für den Einsatz von TNFi bei Patienten mit persistierend hoher Krankheitsaktivität beruht auf dem Nachweis von TNF α in Biopsien aus entzündeten SI-Gelenken [416]. Die Wirkstärke (effect size) der verschiedenen TNFi ist bei Patienten mit AS sehr hoch (effect size 0.89 und 1.3) [417, 418]. Die Anzahl der zu behandelnden AS Patienten, um eine Verbesserung zu erzielen (number needed to treat = NNT) ist klein und bewegt sich zwischen 2 und 3 zu behandelnder Patienten [411, 417, 419]. Die NNT bei Patienten mit nr-axSpA unter einer Therapie mit TNFi liegt zwischen 3.9 und 6.6 und somit etwas höher als bei AS Patienten [420].

Die Wirksamkeit und Sicherheit der TNFi ist bei Patienten mit AS sehr gut belegt [247, 253-283[421]]. Patienten mit totaler Ankylose der Wirbelsäule profitieren ebenfalls von einer Therapie mit TNFi [422] [423]. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Gabe von TNFi ist bei Patienten mit nr-axSpA ebenfalls sehr gut belegt. [424, 425] [426, 427]. Die Indikation zur Einleitung einer Therapie mit TNFi umfasst jedoch, zusätzlich zu einer klinisch definierten erhöhten Krankheitsaktivität, noch den objektiven Entzündungsnachweis mit entweder erhöhtem CRP oder dem Nachweis einer kernspintomografisch darstellbaren aktiven Sakroiliitis (subchondrales Knochenmarksödem) [21]. Die bei nr-axSpA Patienten bestehende geringere Effektstärke

¹ die Zulassungsstudie zur nr-axSpA wird gerade durchgeführt

im Vergleich zur AS Population wird durch verschiedene Autoren auf eine heterogeneren Population der nr-axSpA Patienten und auf geringere Krankheitsschwere in einigen der kontrollierten Studien zurückgeführt [412, 428]. In der Metaanalyse von Callhoff et al. zeigte sich nach Korrektur für das Publikationsjahr (als Proxy für die Krankheitsschwere) jedoch kein Unterschied zwischen der Effektstärke von TNFi bei AS und nr-axSpA [412]. Daten der Schweizer Biologikakohorte zeigen, dass die Wirksamkeit der TNFi Therapie bei Patienten mit AS und nr-axSpA vergleichbar ist, wenn vergleichbare Ausgangsbedingungen (wie erhöhtes CRP) vorliegen [429]. Andere Kohorten konnten ebenfalls keinen Unterschied auf Gruppenniveau zwischen AS und nr-axSpA in Bezug auf das Therapieansprechen von bDMARDs sehen [430]. Die Wirksamkeit einer TNFi-Therapie beginnt in der Regel früh, schon nach Tagen bis wenigen Wochen, bei den meisten Patienten ist dies spätestens in Woche 12 klar.

Prädiktoren für ein gutes Ansprechen auf eine TNFi Therapie sind junges Alter, bzw. kurze Krankheitsdauer, eine hohe Krankheitsaktivität (CRP, ASDAS), ein positiver HLA-B27 Befund, eine gute körperliche Funktionsfähigkeit (gemessen mit BASFI oder modifiziertem Schober), das Vorhandensein einer peripheren Arthritis und männliches Geschlecht [431], [296], [432], [433], [325], [326, 434].

Die Indikation für eine Therapieeinleitung mit einem TNF-Inhibitor ist im Kapitel 8.4.2.4.1, näher erläutert.

Klinisches Bild: Die klinische Wirksamkeit von TNFi beginnt meist relativ schnell und hält bei einem größeren Teil der Patienten unter fortlaufender Therapie mehrere Jahre an [435], [436], [152], [424], [437], [438], [439], ([440], [441], [442], [443], [423], [444], [445], [446], [425], [447], [448], ([449], [450], [451], [452], [252, 380, 387, 427, 453-459]. Fast alle kontrollierten Studien sind unter Einschluss von Patienten mit AS durchgeführt worden. Ausnahmen sind die Studie mit Certolizumab [459], die in der Gesamtgruppe axiale SpA durchgeführt wurde, und Adalimumab [427], die in der Indikation nr-axSpA durchgeführt wurden. Biosimilar Daten mit äquivalenten pharmakokinetischen Profilen liegen für Infliximab bzw CT-P13 für die Indikation AS vor [460].

In den Zulassungsstudien der TNFi konnte eine Reduktion der Wirbelsäulenschmerzen und der Morgensteifigkeit sowie eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit und eine Reduktion der Müdigkeit erzielt werden [435], [424], [437], [440], [447], [448], [453], [426], [153]. Studienergebnisse und die klinische Erfahrung zeigen, dass nicht alle Patienten mit

axialer Symptomatik von einer Therapie mit den TNFi so ausreichend profitieren, dass die Schmerzmedikation vollständig abgesetzt werden kann. Im klinischen Alltag spielen bei der Bewertung eines nicht ausreichenden Ansprechens auf eine neu eingeleitete TNFi Therapie Überlegungen zu Komorbiditäten wie vorbestehende degenerative Wirbelsäulenveränderungen bzw eine generalisierte Schmerzsymptomatik eine Rolle. In einer Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit axSpA und FM eine niedrigere Ansprechrate auf eine TNFi Therapie zeigen als Patienten ohne generalisiertes Schmerzsyndrom [125]. Auf die Dosisreduktion von NSAR unter einer suffizienten TNFi Therapie wurde bereits in Kapitel NSAR (siehe Kapitel 8.4.1.) eingegangen [387].

Neben axialen Symptomen klagen Patienten mit axialer SpA auch häufig über extraspinale Manifestationen, wie z.B. periphere Arthritis und/oder Enthesitis. Das Vorliegen einer peripheren Arthritis ist ein Prädiktor für die Fortführung einer TNFi Therapie (HR0.49 (95% CI 0.27-0.88)) [431, 432]. SpA Patienten mit einer Enthesitis im Bereich der Fersenregion geben eine bessere globale Beurteilung nach einer 12-wöchigen Therapie mit Etanercept an als Patienten, die Plazebo erhalten haben [444]. Darüber hinaus bestehen bei einer peripheren Arthritis noch Therapieoptionen mit Sulfasalazin zur Beeinflussung einer peripheren Arthritis (siehe Kapitel 8.4.3.) und die Option einer Synovektomie, wobei hierzu allerdings keine Daten vorliegen.

Der Einfluss der TNFi auf pulmonale Funktionsparameter wurde in einer französischen Studie mit 82 AS Patienten, die an einer fortgeschrittenen Ankylose der Wirbelsäule litten, geprüft. Es zeigte sich nach 3 Monaten ein positiver Trend für die mit Etanercept behandelte Gruppe, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant [423].

TNFi wirken sich günstig auf die Häufigkeit von Schüben einer AAU aus (siehe Kapitel 8.4.2.) [90-94]. Wie bei der Inzidenzrate der AAU unter verschiedenen TNFi gibt es Hinweise auf eine partiell unterschiedliche Wirksamkeit der TNFi hinsichtlich eines Krankheitsschubes im Rahmen einer CED [105]. In einer Meta-Analyse von Studien mit AS-Patienten zeigte sich, dass es während einer Therapie mit Infliximab kaum zu Aktivität einer CED kam, während dies unter Etanercept häufiger beobachtet wurde [105]. Daher sollte bei begleitender CED eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern einer Therapie mit dem Fusionsprotein Etanercept vorgezogen werden. Als weitere wichtige extraskelettale Manifestation bei Patienten mit axialer SpA gilt die Psoriasis vulgaris. Es

gibt Berichte über paradoxe Reaktionen einer vorbekannten Psoriasis als auch Berichte über das Neuauftreten einer Psoriasis vulgaris [461]. Es fehlen Daten aus großen Plazebo-kontrollierten Studien, so dass hier keine Evidenz-basierte Stellungnahme möglich ist.

Patient-reported Outcome: Unter der Therapie mit TNFi steigt die Lebensqualität der Patienten stärker an als bei Patienten unter Plazebo [152], [462]-[463]. Signifikante Veränderungen zeigen sich schon ab Woche 12 mit einer langanhaltenden Besserung im Langzeitverlauf [464]. Das Ausmaß der Veränderungen übersteigt die zu erwartende klinische Verbesserung mit einem MCID von 3.5 Punkten für den Gesundheitsstatus SF-36 [462]. Betrachtet man die Subskalen des SF-36, verbessert sich die Summenskala für die körperliche Funktionsfähigkeit. Die Summenskala für die psychische Funktionsfähigkeit verändert sich nicht signifikant [462]. Trotz der Effektivität der Therapie mit Biologika bleiben die SF-36-Werte auch unter Therapie unterhalb der der Vergleichspopulation [465].

Laborwerte: Die Wirksamkeit der TNFi lässt sich auch in laborchemischen Verlaufsuntersuchungen nachweisen. CRP und BSG fallen unter einer Therapie mit einem TNFi parallel zum Rückgang der klinisch gemessenen Krankheitsaktivität [435], [437], [448]. Die Sensitivität und Spezifität des CRP für die Vorhersage eines ASAS-20 Ansprechens wurde in einer Kohorte mit 155 AS Patienten mit 69% und 57% berechnet [296]. Patienten mit erhöhten CRP-Werten bei Beginn einer TNFi Therapie sprechen generell besser auf eine Therapie mit TNFi an.

Die Verbesserung einer vorbestehenden Anämie durch eine Therapie mit TNFi konnte in einer Plazebo-kontrollierten Studie mit Infliximab (ASSERT) gezeigt werden [466]. Eine Regressionsanalyse in dieser Studienpopulation zeigte, dass die Verbesserung des Hämoglobin-Wertes mit einer Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (gemessen am BASFI) und der Müdigkeit einhergeht. Diese Daten sprechen dafür, dass die Hämoglobinwerte entzündungsbedingt niedrig waren.

Unter der Gabe von TNFi kann es zum Auftreten von antinukleären Antikörpern kommen. In einer französischen Kohorte mit 70 AS Patienten ist das Auftreten von antinukleären Antikörpern beschrieben worden [467]. Zu Beginn der Therapie mit TNFi hatten 27% der AS Patienten einen erhöhten ANA Titer (Immunfluoreszenz Messung, Titer musste >

1:250 sein), im Laufe eines Jahres entwickelten dann 52% der Patienten einen erhöhten ANA Titer. Allerdings zeigte kein SpA Patient einen medikamentös-induzierten Lupus.

Bildgebung: Die Wirksamkeit der TNFi lässt sich auch in MRT Verlaufsuntersuchungen nachweisen. Bei Patienten mit axialer SpA zeigte sich nach 16 Wochen ein deutlicher Rückgang der Entzündung in den SI-Gelenken unter einer Therapie mit Infliximab [426]. Die Patienten mit einer höhergradigen Entzündung in den SI-Gelenken zeigten einen stärkeren Rückgang der Entzündung verglichen mit Patienten, die eine geringe Entzündung in den SI-Gelenken aufwiesen.

Unter Therapie mit TNFi kommt es zu einem mittels MRT nachweisbaren Rückgang der Entzündung auch in der Wirbelsäule, der nach 6 Monaten deutlicher ausgeprägt als nach 6 Wochen [276], [274], [468]. Jedoch können auch nach 2-jähriger Therapie mit einem TNFi immer noch residuale entzündliche Läsionen in der Wirbelsäule nachgewiesen werden [274]. Die Bedeutung dieses Befundes für die Langzeitprognose ist unklar.

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

Es liegen derzeit keine kontrollierten Studien vor, die eine Hemmung der röntgenologischen Progression durch TNFi bei Patienten mit axSpA zeigen. Es existiert aber eine Reihe an Kohortenstudien, die eine Verlangsamung der Knochenneubildung nahe legt [215, 469-475]. Die Interpretation dieser Daten ist allerdings durch das Fehlen einer Kontrollgruppe erschwert.

Unter einer Therapie mit TNFi steigt die Knochendichte signifikant deutlicher an als bei Patienten, die Placebo erhalten haben [476, 477]. Dies hat für die Patienten eine große Bedeutung, da bekannt ist, dass die Patienten durch die Achsenskelett-Entzündung häufig eine Osteopenie aufweisen (siehe Kapitel 3.1.1.4.).

Erwerbstätigkeit: Die Effekte einer Therapie mit TNFi haben auch Einfluss auf die Erwerbstätigkeit der Patienten [478], [479], [480], [481], [482]. Schwedische Registerdaten zeigen, dass das Risiko arbeitsunfähig zu sein mit dem Beginn der Therapie mit TNFi abnimmt: Drei Monate vor Beginn der Therapie betrug die OR 8.0 (95% CI 4.6 – 13.9) und 12 Monate nach Beginn der Therapie nur noch 4.0 (95% CI 2.1 – 6.3) [481]. Auch eine neuere Studie aus Schweden bestätigte den Rückgang der Arbeitsunfähigkeit innerhalb der ersten 2 Jahre nach Einsatz der TNFi Therapie [483].

Eine Studie aus England zeigte, dass arbeitslose Patienten unter einer TNFi Therapie erneut ein Arbeitsverhältnis wieder aufnehmen können - allerdings umfasste die Kohorte nur 65 AS Patienten [480]. Bei Patienten mit unsicherem Arbeitsverhältnis aufgrund der aktiven AS Erkrankung reduzierte sich das Risiko den Job zu verlieren um 55% nach einer 12-wöchigen Therapie mit Etanercept [479].

8.4.2.2. Interleukin-17 Blocker

Secukinumab als Interleukin 17A Hemmer zeigte sich in den Zulassungsstudien als auch in der proof of concept Studie eine gute Wirksamkeit und eine Sicherheitslage wie sie von TNFi bekannt ist [484-486] [487]. In der MEASURE 1 (iv. Aufdosierung) Studie lag die ASAS-20 Antwort in Woche 16 bei 61% bei einer Placeboresponse Rate von 29% [485]. In der MEASURE 2 Studie (75 und 150 mg s.c. mit Aufdosierung über die ersten 4 Wochen) lag für die 150 mg Dosierung die ASAS-20 Antwort in Woche 16 bei TNFi-naiven Patienten bei 68.2% bei einer Placeboresponse Rate von 31.1% und bei TNFi-erfahrenen Patienten bei 50.0% bei einer Placeboresponse Rate von 24.1% [486]. In der MEASURE 3 Studie zeigte sich für die 150 mg (bzw. 300 mg) Dosierung eine ähnliche ASAS-20 Antwort von 58.1% (bzw. 60.5%) bei einer Placeboresponse Rate von 36.8% [487]. In allen Zulassungsstudien konnte somit eine Reduktion der Wirbelsäulenschmerzen und der Morgensteifigkeit sowie eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit erreicht werden.

Die Wirksamkeit von Secukinumab auf das Vorhandensein extraspinaler Manifestationen ist nicht in gesonderten RCTs untersucht worden. Secukinumab hat eine exzellente Wirksamkeit in Bezug auf eine Psoriasis vulgaris, aber keine Wirksamkeit in Bezug auf eine akute anteriore Uveitis oder eine CED. In den Zulassungsstudien konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität unter einer Therapie mit Secukinumab signifikant gegenüber Placebo ansteigt [488, 489]. In der proof of concept Studie mit Secukinumab konnte gezeigt werden, dass es zu einem mittels MRT nachweisbaren Rückgang der Entzündung in der Wirbelsäule kommt [490].

Secukinumab ist mit einer Dosis von 150 mg s.c. alle 4 Wochen im Anschluss an eine wöchentliche Aufdosierung über die ersten 4 Wochen mit 150 mg s.c. für die AS zugelassen. Es liegen auch Daten aus Phase III Studien zur Dosierung mit einer i.v. Aufdosierung (Secukinumab i.v. 10mg/kg KG in Woche 0,2 und 4), mit nachfolgender

monatlicher Dosierung wie bei den s.c.-Gaben, zu einer Dosierung mit 75 mg (statt 150mg) aber auch mit Gaben von 300 mg s.c. alle 4 Wochen (wie sie bei der PsA zugelassen ist) vor.

Inzwischen liegen für die Measure 1 und 2 Studie 3 Jahresdaten vor, die eine langanhaltende Wirksamkeit der Therapie mit Secukinumab zeigen [491-493]

8.4.2.3. Andere bDMARDs

Weitere bDMARDs sind bei Patienten mit AS zwar untersucht worden, haben sich jedoch als ineffektiv erwiesen.

In einer prospektiven offenen Phase II Studie mit Rituximab bei AS Patienten mit und ohne Versagen auf eine vorangegangene Therapie mit TNFi zeigte sich ein besseres Ansprechen in der Gruppe der TNFi-naiven Patienten [494]. Die ASAS-20 Ansprechrage lag in dieser Gruppe bei 50%. Jedoch fehlte in dieser Studie eine Kontrollgruppe.

Eine weitere prospektive offene Studie mit Abatacept bei Patienten mit und ohne Versagen auf eine vorangegangene Therapie mit TNFi zeigte kein Ansprechen [495]. Die ASAS-20 Ansprechrage lag zwischen 20 und 27% - und ist damit deutlich niedriger als bei den TNFi berichtet.

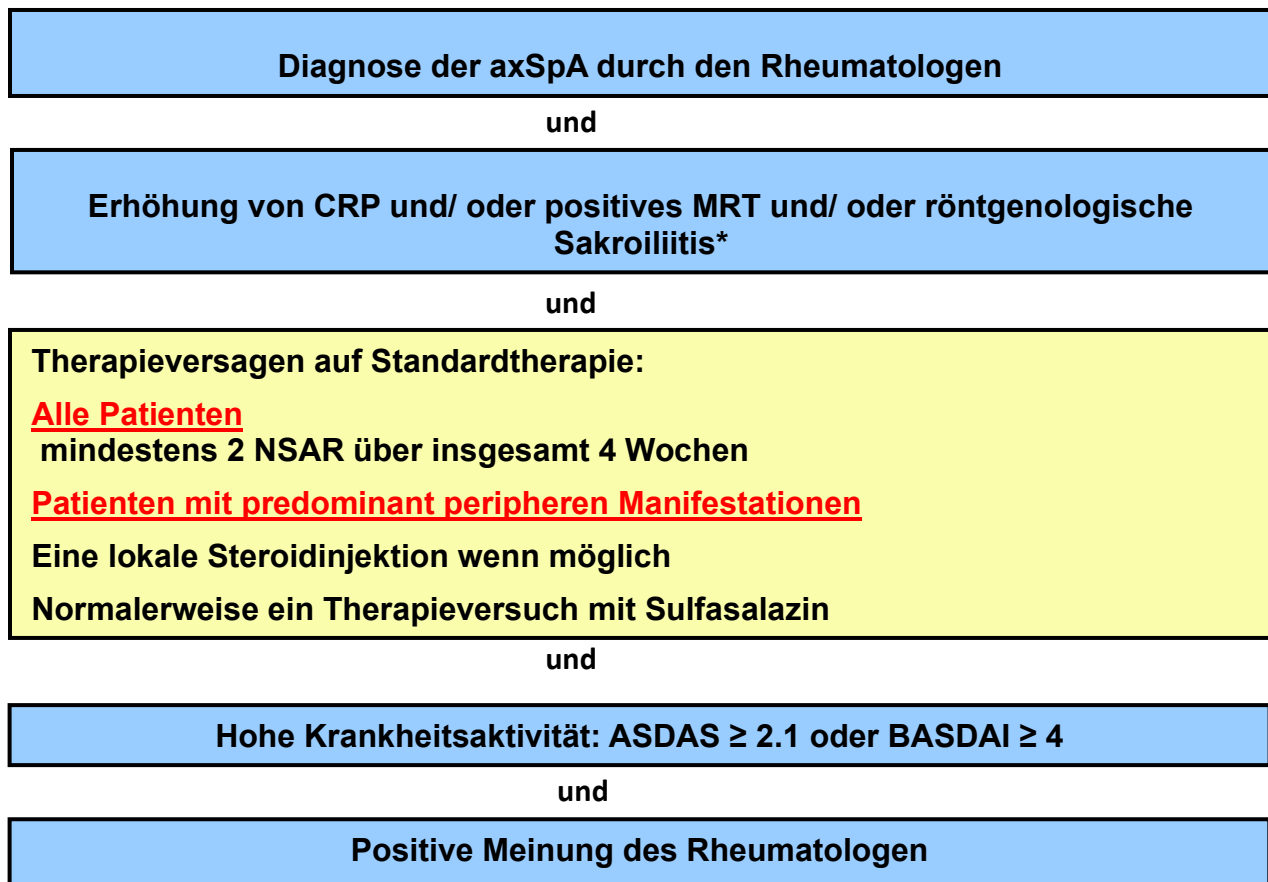
Kontrollierte, randomisierte Studien mit Tocilizumab bzw Sarilumab erreichten nicht den primären Endpunkt, so dass keine Interleukin-6 blockierende Substanz bei Patienten mit axSpA zur Verfügung stehen [496, 497].

Ustekinumab hat sich sowohl in einer proof-of concept Studie als auch in Phase II Studien als unwirksam in der Therapie der AS erwiesen [498, 499].

8.4.2.4. Einleitung einer Therapie mit bDMARDs

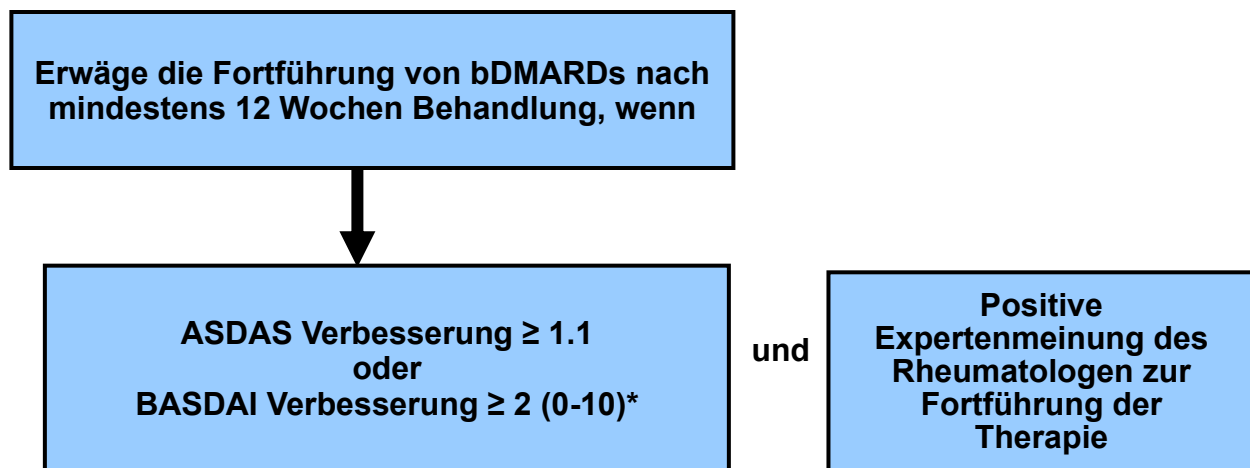
8.4.2.4.1. Internationale Empfehlungen

Für die Einleitung einer Therapie mit Biologika liegen evidenzbasierte Empfehlungen von ASAS und EULAR vor (siehe Abbildung 4 und 5) [21]. Entsprechend dieser Empfehlung soll die Effektivität der Therapie nach 12 Wochen überprüft werden. Bei Patienten, die ein Ansprechen zeigen (BASDAI-Verbesserung um ≥ 2 Punkte (auf einer Skala von 0-10) oder eine Verbesserung im ASDAS um $\geq 1,1$) und bei denen eine positive Expertenmeinung für eine Fortführung vorliegt, kann die Therapie fortgeführt werden.



*Röntgenologische Sakroiliitis ist notwendig für Infliximab und IL17i

Abbildung 4: ASAS Empfehlungen zur Anwendung von bDMARDs bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis (Publikation mit Genehmigung durch ASAS, www.asas-group.org)



**Entweder ASDAS oder BASDAI können verwendet werden, jedoch dasselbe Messinstrument pro Patient*

Abbildung 5: ASAS Empfehlungen zur Überprüfung der bDMARD Therapie (Publikation mit Genehmigung durch ASAS, www.asas-group.org)

Zusammengefasst Empfehlungen dieser S3-Leitlinie zur bDMARD Therapie

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
8-15	Eine Therapie mit Biologika soll bei Patienten mit persistierend hoher entzündlicher Krankheitsaktivität und unzureichendem Ansprechen auf eine NSAR-Therapie oder Unverträglichkeit von NSAR begonnen werden. Dabei sind Unterschiede in der Zulassung für TNF- und IL-17-Inhibitoren zu beachten.	A	1++
8-16	Bei Patienten mit axialer SpA und symptomatischer peripherer Arthritis sollte eine TNF-Blocker-Therapie versucht werden, wenn der Patient auf mindestens eine lokale Steroidinjektion ungenügend angesprochen hat, und ein angemessener Behandlungsversuch mit einem Basistherapeutikum, bevorzugt Sulfasalazin, keine Wirkung gezeigt hat.	B	1

8-17	Bei Patienten mit extra-muskuloskelettalen Manifestationen, insbesondere bei Vorliegen einer Uveitis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder Psoriasis sollte die unterschiedliche Effektivität der verschiedenen Biologika auf diese Manifestationen beachtet werden.	B	1+ / 2b
8-18	Bei Patienten mit verbleibenden muskuloskelettalen Symptomen unter einer Biologika-Therapie kann eine zusätzliche Therapie mit NSAR erfolgen.	Statement	
8-19	Die Wirksamkeit einer Biologika-Therapie soll nach zwölf Wochen überprüft werden.	A	1++
8-20	Bei Patienten, die ein Ansprechen zeigen (BASDAI-Verbesserung um ≥ 2 Punkte (auf einer Skala von 0-10) oder eine Verbesserung im ASDAS um $\geq 1,1$) und bei denen eine positive Expertenmeinung für eine Fortführung vorliegt, kann die Therapie fortgeführt werden. Bei Patienten ohne Ansprechen sollte ein Absetzen in Erwägung gezogen werden.	B	2b

Kommentar zu 8-16: Diese Empfehlung setzt sich aus Informationen von mehreren Studien zusammen. Sequentielle Studien (lokales Steroid, Sulfasalazintherapie und danach Therapie mit einem TNFi) bei Patienten mit peripherer Arthritis sind nicht durchgeführt worden. Daher wird der Empfehlungsgrad von „A“ auf „B“ herabgestuft.

8.4.2.4.2. Retentionsrate der bDMARD Therapie

Die 1-Jahres Retentionsrate in einem norwegischen Register für TNFi lag bei Patienten mit AS bei 77.5% und ist damit im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen (RA 65.4%, Psoriasisarthritis 77.3%) am höchsten [500]. Die 2-Jahres- Retentionsrate lag in einem schwedischen Register bei 74% [431]. In der dänischen Kohorte betrug die mittlere Dauer der Medikation bei 3.1 Jahre (erster TNFi), bzw. 1.6 (zweiter TNFi) und 1.8 (dritter TNFi) Jahre ($p < 0.001$) [501]. Die Ansprechraten liegen hierbei ähnlich hoch, fallen in verschiedenen Populationen aber durchaus unterschiedlich aus. Etwa 50-80% der

Patienten mit axialer SpA erreichen eine Ansprechrate mit einer ASAS-20-Antwort, 30-60% ASAS-40 Antwort und 20-50% kommen sogar in Remission. In kontrollierten Studien mit Populationen, die eine kurze Erkrankungsdauer (hier < 3 Jahre) aufwiesen konnte eine höhere Rate der (partiellen) Remission erreicht werden (z. B: INFAST mit 61.9%) [380].

Der stärkste Prädiktor für eine dauerhafte Remission im Jahr 1 und 5 nach Einleitung der TNFi Therapie war das Erreichen einer Remission in Woche 12 nach Beginn einer TNFi Therapie [323]. Prädiktoren für ein schlechtes Ansprechen auf eine TNFi Therapie sind Nikotinkonsum sowie Übergewicht [502-504]. Adipöse Patienten hatten eine niedrige Wahrscheinlichkeit ein ASAS40 Ansprechen zu erreichen als normalgewichtige Patienten (OR 0.27 (95% CI 0.09–0.70 versus 0.62 (95% CI 0.24–1.14) [504].

Bei Patienten mit AS und vorwiegend axialer Beteiligung werden die TNFi als Monotherapie verwendet, da sich kein zusätzlicher Nutzen einer begleitenden Basistherapie mit Methotrexat zeigen ließ (siehe Kapitel 8.4.3.2.) [505], [506], [507]. Es liegen allerdings nur Daten zu einer Kombinationstherapie mit Infliximab und Methotrexat vor. In einer Studie mit schlechter Studienqualität wurde über einen zusätzlichen Effekt von MTX in Kombination mit Infliximab berichtet. Grund für die Nichtbewertung dieser Aussage ist, die geringe Patientenzahl (19 AS Patienten), die fehlende Verblindung und das hohe Risiko einer Verzerrung der Studienergebnisse (Bias) [508].

8.4.2.4.3. Stratifikation IL-17 Inhibitoren und TNF-Inhibitoren untereinander

Es liegen weder Vergleichsstudien (head-to-head Studie) zwischen TNFi und IL-17-Inhibitoren noch Strategiestudien bei Patienten mit axialer SpA vor. Aufgrund der unterschiedlichen Wirksamkeit von TNFi und Secukinumab in Bezug auf extraskelettale Manifestationen kann in der klinischen Entscheidungsfindung die Wirksamkeit auf eine begleitende Psoriasis oder AAU bzw. CED einer Einzelsubstanz berücksichtigt werden. Zudem sind die Unterschiede im Zulassungsstatus (TNFi für axSpA Gesamtgruppe, Secukinumab für AS) zu berücksichtigen.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
8-21	Eine Empfehlung, ob mit einem TNF-Inhibitor oder mit einem IL-17-Inhibitor begonnen werden soll, kann aufgrund der Studiendaten zur Wirksamkeit auf das Achsenskelett und Sicherheit nicht gegeben werden. Für TNF-Inhibitoren bestehen längere Erfahrungen in der klinischen Anwendung.	Statement	

8.4.2.5. Unerwünschte Wirkungen einer bDMARD Therapie

Die unerwünschten Wirkungen einer Therapie mit Biologika sind potentiell vielfältig, das Nutzen/Risikoprofil wird jedoch allgemein als günstig eingeschätzt. Die Datenlage bezüglich unerwünschter Wirkungen ist für TNFi sehr viel größer als für Secukinumab, für das bisher nur Sicherheitsdaten aus den kontrollierten Studien zur Verfügung stehen. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse der Therapie mit TNFi wird mit einem Risiko von, RR=1.22, 95% CI: 1.12–1.33 angegeben [509]. Da die meisten Biologika s.c. appliziert werden, sind Probleme an der Injektionsstelle beschrieben worden, stellen in der klinischen Versorgung jedoch kein relevantes Problem dar. In einer Metaanalyse wurde die Inzidenz einer Reaktion an der Injektionsstelle mit einem Risiko von RR=2.93, 95% CI: 2.02–4.23 angegeben [509]. In der täglichen Praxis konzentriert sich die Aufmerksamkeit hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen vor allem auf die gesteigerte Rate an Infektionen inklusive der Reaktivierung einer latenten Tuberkulose (TB) und einer infektiösen Hepatitis, insbesondere der Hepatitis B. Das effizienteste Vorgehen zur Minderung des Risikos für TB ist vor Einleitung einer Biologikatherapie ein sorgfältiges Screening auf eine latente TB-Infektion und ggf. umgehender Einleitung einer TB-Prophylaxe [510]. In den verfügbaren Metaanalyse zeigt sich eine nicht signifikant erhöhte Rate schwerwiegender Infektionen bei Patienten mit AS unter Biologika [511, 512]. In der Metaanalyse aus dem Jahre 2010 wurden schwerwiegende Infektionen in der Plazebo-Gruppe mit einer Häufigkeit von 0.4/100 Patientenjahren beschrieben im Vergleich zur Verumgruppe mit 1.9/100 Patientenjahren Eine weitere Metaanalyse zeigte

keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen den verschiedenen TNFi [509]. In der Metaanalyse aus dem Jahre 2017 wurde bestätigt, dass schwere Infektionen bei Patienten mit AS unter TNFi nicht signifikant häufiger im Vergleich zu Placebo behandelten Patienten auftreten (RR 1.57 (95% CI, 0.63-3.91) [512]. In dieser Metaanalyse zeigte sich, dass bei Durchführung von einem Screening auf Tuberkulose kein erhöhtes Risiko unter einer Therapie mit TNFi besteht (RR, 2.52; 95% CI, 0.53-12.09).

Selten kann es unter einer Therapie mit einem TNFi zu malignen Erkrankungen kommen. In einer Meta-Analyse aller TNFi und Einbeziehung von Patienten mit diversen entzündlich rheumatischen Erkrankungen lag das zusammengefasste Risiko bei 0.95 (95%CI 0.85 – 1.05) [513]. In dieser Metaanalyse zeigte sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung maligner Hauttumoren, insbesondere von Nicht-Melanomen (1.45, 95%CI 1.15-1.76). In einzelnen Fällen wurde über kardiale Dekompensationen (Herzinsuffizienz Grad III und IV sind Kontraindikationen) und entzündliche neuromuskuläre Erkrankungen berichtet.

Die Sicherheitsdaten aus den Secukinumab Studien zeigen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Infektionen. Allerdings fehlen real-world Daten sowie Longitudinaldaten über einen längeren Zeitraum.

8.4.2.6. Dosisreduktion bzw. Absetzen der bDMARD Therapie

Ein Absetzen der Therapie führt bei einem hohen Prozentsatz der AS Patienten zu klinischen Rückfällen, diese treten zum Teil bereits nach 7 Wochen auf, die mittlere Zeit bis zum Rückfall beträgt 17 Wochen [514]. Eine Wiederaufnahme der bDMARD Therapie scheint aber ohne wesentliche Probleme möglich zu sein, und die meisten, aber nicht alle Patienten sprechen auch erneut an. Die erneute Zunahme der Krankheitsaktivität nach dem kompletten Absetzen der TNFi Therapie ist konsistent in etablierten AS Kohorten mit eher langer Erkrankungsdauer gezeigt worden [514].

Dosisreduktion ist möglicherweise eine Option für Patienten, die unter einer TNFi Therapie eine Remission bzw niedrige Krankheitsaktivität erreicht haben². In einer

² Nach Fertigstellung der SLR wurde eine kontrollierte Studie bei Patienten mit nr-axSpA publiziert, in der gezeigt wurde, dass bei Patienten in klinischer Remission unter einer Therapie mit Adalimumab das Absetzen der bDMARD Therapie zwar zu einer höheren Rate an Schüben führte, aber das trotzdem 47% der Patienten in dem

kontrollierten Studie mit Infliximab bei Patienten mit axialer SpA und kurzer Erkrankungsdauer konnte gezeigt werden, dass bei Patienten in Remission unter einer Infliximab Therapie, der TNFi abgesetzt werden konnte, und ca. 50% der Patienten innerhalb der folgenden 28 Wochen in Remission verbleiben [516]. Retrospektive Studien konnten zeigen, dass ca. 60% der AS Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität die bDMARD Dosis um ein Drittel reduzieren konnten [517]. In einer französischen Studie zeigte sich, dass die kontinuierliche Gabe mit 5 mg/kg KG Infliximab alle 6 Wochen in einem festen Schema der Infusion mit 5 mg/kg KG Infliximab bei Bedarf durchgeführten Gabe überlegen ist [505]. Eine niedrig dosierte Gabe mit Infliximab 3 mg/kg KG ist Placebo ebenfalls überlegen (ASAS-20 Antwort 53.5% versus 30.6%, $p=0.042$) [518]. Jedoch haben 68% der Patienten in der offenen Beobachtungsphase eine Dosisescalation auf Infliximab 5 mg/kg KG benötigt, um die Symptome der AS adäquat zu behandeln.

8.4.2.7. Wirkverlust und Switching der bDMARD Therapie

bDMARDs können neben einem primären Wirkverlust (eine Wirksamkeit kann von Anfang an nicht beobachtet werden) auch einen sekundären Wirkverlust zeigen, das heißt, nach einer Phase der Wirksamkeit tritt ein Wirkverlust ein. Die Genese wird kontrovers diskutiert und die Ursache ist bislang unklar, wobei immunogene Faktoren und die Entwicklung von Autoantikörper diskutiert werden. Eine französische Studie zeigte, dass kein Zusammenhang zwischen den Infliximab-Serumkonzentrationen und der Krankheitsaktivität nach einer einjährigen Therapie mit Infliximab besteht [519]. Im Gegensatz zu dieser Studie hat eine niederländische Gruppe eine Korrelation zwischen der Höhe der Serumspiegelbestimmung verschiedener TNFi und der Krankheitsaktivität gefunden [520]. Es zeigte sich insbesondere eine negative Korrelation zwischen Höhe der Serumspiegelbestimmung und der Krankheitsaktivität für Adalimumab nach 6 Monaten Therapie. In dieser Studie wurden die Patienten auch auf die Induktion von Antikörpern gegen TNFi untersucht. Diese und eine weitere Studie aus den Niederlanden stützt die These, dass für den sekundären Wirkverlust bei Patienten mit AS unter Therapie mit

Beobachtungszeitraum keinen Schub erlitten 515. Landewe, R., et al., *Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study*. *Lancet*, 2018. **392**(10142): p. 134-144..

einem TNFi, Autoantikörper gegen Adalimumab und Infliximab eine Rolle spielen können [520], [521], In diesen Studien konnte keine Antikörperbildung gegen Etanercept nachgewiesen werden [522]. Die Untersuchung auf Antikörper gegen TNFi ist derzeit nicht kommerziell erhältlich.

Die Datenlage zu Therapiewechsel bei bDMARD Therapie ist spärlich und bezieht sich überwiegend auf TNFi Daten. Der Wechsel von einem TNFi zu einem anderen ist möglich, ist aber mit einem schlechteren Therapieansprechen verknüpft. Diese Aussage basiert auf drei systematischen Reviews und mehrere Registerstudien; kontrollierte Studien fehlen [501, 523-526]. Beide Reviews zeigen, dass der Wechsel für einen Teil der Patienten erfolgreich ist, aber mit einem schlechteren Therapieansprechen verknüpft ist. Drug survival war bei dem 2. TNFi (47-72% über 2 Jahre) oder 3. TNFi (49% über 2 Jahre) niedriger als beim ersten TNFi. In der dänischen Kohorte mussten 30% der Patienten auf einen zweiten TNFi umgestellt werden, wobei der Hauptgrund für die Umstellung der sekundäre Wirkverlust war [501]. Von den umgestellten Patienten erreichten immer noch 52% der Patienten eine klinische Remission, Daten der Schweizer Kohorte legen nahe, dass das mittlere Therapiedauer bei Patienten mit Wechsel auf einen zweiten TNFi bei primärer Wirkungslosigkeit deutlich kürzer ist als bei einem sekundären Wirkverlust (mittlere Therapiedauer mit einem zweiten TNFi: 1.06 Jahre (95 %CI, 0.75 – 1.96) nach primärem Versagen versus 3.76 Jahre (95 %CI 3.12 – 4.28) nach sekundärem Versagen [524]. In einer prospektiven longitudinalen Kohorte aus Schweden mit 514 AS Patienten wechselten 77 Patienten auf einen zweiten TNFi, entweder wegen Wirkverlust oder wegen Nebenwirkungen [523]. Die Krankheitsaktivität konnte zwar für einige Patienten gesenkt werden, die Krankheitsaktivität war aber höher als in der Patientengruppe, die keinen Wechsel der Medikation durchführen mussten.

Daten zur Effektivität einer Änderung des Wirkprinzips liegen nicht vor.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
8-22	Bei nicht-ausreichender Wirksamkeit eines Biologikums und bestehender hoher entzündlicher Krankheitsaktivität sollte der Wechsel auf ein weiteres Biologikum erfolgen.	B	2
8-23	Bei Patienten in anhaltender Remission (mind. für sechs Monate) unter einer Biologikagabe kann eine Dosisreduktion bzw. eine Intervallverlängerung und später eventuell auch das Absetzen des Biologikums erwogen werden.	B	2

8.4.3. Chemisch-synthetische Disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) (sogenannte Basistherapie)

Der Begriff „Basistherapeutika“ ist bei Patienten mit axialer SpA irreführend, da im Gegensatz zur RA diese Therapieoption nicht als „Basis“ der Therapie angesehen wird. Da es sich aber in der Rheumatologie um einen weit verbreiteten Begriff handelt, wird der Begriff „Basistherapie bzw. Basistherapeutikum“ in dieser Leitlinie weiterverwendet. In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob die Komedikation mit einem DMARD zusätzlich zu einer bestehenden Biologika-Therapie die Zeitdauer der Biologikagabe verlängert. In einer portugiesischen Kohorte mit 954 Patienten hatte die Gabe von DMARDs keinen messbaren Effekt auf die Retention der TNFi über die Zeit [527]. Wohingegen die Kollegen der Schweizer Kohorte zeigten, dass eine TNFi Monotherapie zu einer geringeren Retention der Biologikamedikation führt (HR 1,17, 95%CI, 1,01 – 1,35) [528].

8.4.3.1. Sulfasalazin

Es liegt ein Cochrane Review mit Update von 2014 zum Gebrauch von Sulfasalazin bei Patienten mit AS vor [529, 530]. Nach Auswertung von 12 randomisierten kontrollierten Studien kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Sulfasalazin bei axialer Manifestation keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Wirbelsäulensymptome hat, dass aber

Sulfasalazin möglicherweise eine Rolle in der Behandlung der aktiven peripheren Arthritis spielt. In einer Langzeitstudie über 3 Jahre traten unter Sulfasalazin weniger Episoden von peripheren Gelenkbeschwerden auf als bei den mit Plazebo behandelten Patienten. In den im Review eingeschlossenen Studien, bei denen sich Hinweise auf eine Wirksamkeit auf periphere Symptome ergaben, lag eine kurze Krankheitsdauer mit einer starken entzündlichen Komponente vor. In einer norwegischen Kohortenstudie zeigte sich, dass Patienten mit peripherer Arthritis stärker von einer Sulfasalazin Therapie profitierten als Patienten mit reiner Achsenskelettbeteiligung [531]. Eine kleine kontrollierte Studie mit RA- und AS Patienten, zeigte bei Beobachtung über 1 Jahr keine Wirksamkeit von Sulfasalazin bei Patienten mit Enthesitis [532]. Die Wirksamkeit von Sulfasalazin scheint sich zwischen Patienten mit kurzer und langer Krankheitsdauer zu unterscheiden. In einer Studie zeigte sich, dass Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer (< 5 Jahre) auf eine Therapie mit Sulfasalazin auch bei axialen Symptomen mit allerdings geringer Effektstärke ansprechen [533]. Die Wirksamkeit von Sulfasalazin bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer und jungem Erkrankungsalter (<25 Jahre) konnte in einer 2017 publizierten randomisierten Studie bestätigt werden [534]. In dieser kleinen Studie erreichte allerdings kein Patient eine ASDAS Remission. In zwei weiteren Studien wurde Sulfasalazin mit Etanercept bei Patienten mit aktiver AS bzw. mit nr-axSpA Patienten verglichen [446], [425]. Da die Studien insgesamt wegen der Verwendung verschiedener Outcome-Parameter nur schwer vergleichbar sind und die Qualität der Studien ebenfalls variiert, sind generelle Aussagen hierzu schwierig. In der Studie mit AS Patienten erreichte die Etanercept-Gruppe zwar signifikant häufiger den primären Endpunkt ASAS-20 Ansprechrate in Woche 16 als die mit Sulfasalazin behandelte Gruppe (ASAS-20 Ansprechrate: 76% vs. 53%; $p < 0.0001$), die Ansprechrate war in der Sulfasalazin-Gruppe jedoch nach 16 Wochen Therapie relativ hoch (53%; $p < 0.0001$) [446]. In der zweiten genannten Studie (Einschlusskriterium: Patienten mit axialer SpA und einem Krankheitsverlauf von weniger als 5 Jahren (AS Patienten und Patienten mit nr-axSpA)) zeigte sich bezogen auf den primären Endpunkt (Veränderung entzündlicher Areale im MRT in Woche 48) kein Unterschied in der Etanercept und in der Sulfasalazin-Gruppe. Nach 48 Wochen zeigte sich bei 50% der mit Etanercept und 19% der mit Sulfasalazin behandelten nr-axSpA Patienten eine klinische Remission [425]. Eine neuere Metaanalyse aus China vergleicht die Wirksamkeit von mit Sulfasalazin behandelten

Patienten im Vergleich zu mit Etanercept behandelten Patienten [535]. Auch in dieser Studie wurde die Überlegenheit von Etanercept auf sämtliche Outcome Variablen bestätigt. Eine Kombinationstherapie Etanercept plus Sulfasalazin wurde in keiner Studie durchgeführt. Eine chinesische Studie untersuchte, ob sich nach einer durch Biologika induzierten klinischen Remission, die Remission durch die Gabe von Sulfasalazin im Vergleich zu Thalidomid bzw NSAR aufrechterhalten ließ [536]. In allen 3 Armen zeigte sich eine Rezidivrate von deutlich mehr als 50% (NSAR 89.2%, SSZ 84.4%, Thalidomid 60%).

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass eine Sulfasalazin-Therapie das Auftreten von akuten Episoden einer anterioren Uveitis bei AS-Patienten verhindert [88]. Patienten mit einer Colitis ulcerosa oder Crohn-Kolitis mit leichter bis mäßiger Aktivität sollten entsprechend der DGVS-Leitlinie entweder mit Sulfasalazin oder systemisch wirksamen Glukokortikoiden behandelt werden [104].

8.4.3.2. Methotrexat

Methotrexat (MTX) hat auf die Wirbelsäulensymptomatik von AS-Patienten keine Wirkung [537, 538]. Ob ein Effekt auf die periphere Gelenksymptomatik von Patienten mit AS vorliegt, ist nicht klar, da keine der 3 randomisierten kontrollierten Studien eine ausreichende Fallzahl aufweist [537]. Die aktuellen Studien untersuchen alle die Wirkung von MTX in Kombination mit TNFi [505], [507], [508]. In zwei randomisierten kontrollierten Studien zeigte sich keine zusätzliche Wirksamkeit (gemessen mit ASAS-20 Kriterien) von MTX gegenüber Infliximab allein [505], [507]. In einer kleinen Studie (n=19) im Parallelgruppen-Design zeigte sich eine bessere Wirksamkeit von MTX in Kombination mit Infliximab verglichen mit Infliximab alleine nach 30 Wochen (gemessen mit BASDAI 50) [508]. Da es sich hierbei aber um eine recht kleine Studie mit hohem Risiko für Bias der Studienergebnisse handelt, wird das Ergebnis kritisch bewertet.

Nr	Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad	Evidenz
8-24	Bei Patienten mit axialer SpA und klinisch führender peripherer Arthritis sollte eine Basistherapie mit Sulfasalazin durchgeführt werden (B). Andere Basistherapeutika wie Methotrexat können alternativ eingesetzt werden (Expertenkonsens).	B	1
8-25	Bei Patienten mit AS sollte keine Behandlung der Wirbelsäulensymptomatik mit Methotrexat erfolgen.	B	1
8-26	Es gibt keine ausreichende Evidenz, eine Kombination von TNF-Inhibitoren mit MTX zur Vermeidung von anti-drug-antibodies (ADAs) zu empfehlen.	Statement	

Kommentar zu 8-24: Diese Empfehlung basiert auf einer Cochrane Analyse, die einen geringen Effekt der Sulfasalazin Behandlung bei Patienten mit peripherer Arthritis diskutiert hat. Daher wird der Empfehlungsgrad von „A“ auf „B“ herabgestuft.

Kommentar zu 8-25: Herabstufung des Empfehlungsgrad von „A“ auf „B“, da hier eine Extrapolation der Ergebnisse aus der Evidenzebene 1 vorgenommen wurde.

8.4.4. Andere medikamentöse Therapien: Insgesamt gibt es keine überzeugende Evidenz, um den Gebrauch von anderen traditionellen DMARDs bei Patienten mit AS zu empfehlen - dies betrifft vor allem die Achsenskelettsymptomatik und schließt Gold, Hydroxychloroquin, D-Penicillamin, Ciclosporin A und Leflunomid ein [417].

8.4.4. Andere medikamentöse Verfahren

Glukokortikoide: Es gibt lediglich eine kleine Studien (n=39, Laufzeit 2 Wochen) zu oralen Glukokortikoiden (sogenannte systemische Applikation), die die Wirksamkeit von Prednisolon 50 mg/d, versus 20 mg/d versus Placebo bei Patienten mit AS randomisiert-kontrolliert untersucht hat [417, 539]. Der primäre Endpunkt BASDAI 50 wurde von 33 und 27% in der 50 und 20 mg Dosierung aber nur von 8% der Placebogruppe erreicht. Die mittlere BASDAI Verbesserung war in der 50 mg Dosierung signifikant größer ausgeprägt

als in der 20 mg Dosierung (2.39 ± 0.5 vs 1.19 ± 0.53 ; $p=0.410$, Placebo $.66 \pm 0.49$). Die Studie zeigt, dass orale Glukokortikoidgaben in höheren Dosierungen wirksam sind, und die erreichten Verbesserungen müssen vor dem Hintergrund des Potenzials einer bDMARD Versorgung gesehen werden.

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

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
8-27	Die systemische Langzeitgabe von Glukokortikoiden wird bei Patienten mit Achsenskelettbeteiligung nicht empfohlen. Für die Wirksamkeit einer kurzfristigen Therapie mit Glukokortikoiden gibt es nur sehr begrenzte Evidenz.	0	4

Siehe auch Empfehlung 8-28 und 8-29 zur lokalen Injektion von Glukokortikoiden (Kapitel 8.6.1.)

Intravenöse Bisphosphonate: Bisphosphonate weisen keinen krankheitsmodifizierenden Effekt bei Patienten mit AS auf [540] [541], [542], [543], [544, 545]. In der randomisierten kontrollierten Studie aus Kanada wurde zwar mit der höheren Dosis Pamidronat eine signifikant bessere Wirkungen sowohl für Wirbelsäulenschmerz als auch für Funktion ermittelt, jedoch erst beginnend ab Monat 4. Da die Behandlung mit Pamidronat mit transienten Gelenkschmerzen und Muskelschmerzen nach der Infusion bei der Mehrheit der Patienten assoziiert ist, ist eine prospektive doppelblinde kontrollierte Studie kaum möglich. Studien, die die Wirksamkeit von Bisphosphonaten auf Patienten mit AS und Osteoporose untersuchen, liegen nicht vor.

Komplementärmedizin: Patienten mit chronischen Erkrankungen nutzen komplementärmedizinische Angebote. In einer Querschnittsstudie aus Australien gaben 94.7% an, dass sie komplementärmedizinische Angebote genutzt haben [546]. Zwei randomisierte kontrollierte Studien überprüften die Wirksamkeit von Probiotika bei Patienten mit SpA. [547], [548]. Beide Studien zeigen keinen Unterschied gegenüber Placebo in Bezug auf Krankheitsaktivität, Funktionsfähigkeit und körperlichem Wohlbefinden.

8.5. Familienplanung vor dem Hintergrund einer medikamentösen Therapie

Schlüsselfrage 9: Welche Aspekte müssen bei Patienten/Patientinnen mit Kinderwunsch bzw in der Schwangerschaft beachtet werden?

Familienplanung: Bei der Frage nach der Wahl der Therapiestrategie sowie der Überwachung der eingesetzten Therapie klingen auch immer häufiger Fragen zu Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit an. Sowohl die EULAR als auch die britischen Kollegen haben hierzu Stellungnahmen publiziert [549, 550]. In beiden Stellungnahmen wird zu dem Einsatz von csDMARD und bDMARD bei Frauen mit Kinderwunsch bzw bestehender Schwangerschaft detailliert Stellung genommen.

Der Einfluss von TNFi auf die Spermatogenese wird kontrovers diskutiert. Es gibt Hinweise, dass sich die bei Patienten mit einer aktiven AS bestehenden Abnormalitäten der Spermien unter einer Therapie mit TNFi zurückbilden [551].

In Registern ist der Verlauf von einigen Hundert Schwangerschaften dokumentiert, allerdings überwiegend bei Patienten mit RA [552]. In einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie zeigte sich, dass Patientinnen mit AS eine höhere Prävalenz an Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen hatten, die die Autoren sowohl auf die Krankheitsschwere als auch bestehende Komorbiditäten zurückführten [553]. Sowohl die Rate an Notfall- und elektiven Kaiserschnitt war erhöht (OR 3,00 (95% CI 2,01-4,46) bzw 1,66 (95%CI 1,09-2,54) als auch die Rate an Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht (OR 1,92 (95%CI 1,17-3,15) bzw 2,12 (95%CI 1,00-4,50). In einer prospektiven Schweizer Kohorte mit RA und axSpA (n=62) Patienten zeigte sich, dass knapp ein Drittel der Patientinnen einen Schub ihrer Grunderkrankung in der Schwangerschaft erlebten,

wobei das relative Risiko bei 3.08 (95% CI 1.2 – 7.9) für die Entwicklung eines Schubes lag, wenn der TNFi mit Bekanntwerden der Schwangerschaft pausiert wurde [554]

In einer amerikanischen Kohorte konnte kein Zusammenhang zwischen Einnahme von oralen Kontrazeptiva und den Beginn bzw der Schwere der SpA festgestellt werden [555].

8.6 Invasive Therapie

8.6.1. Injektionen

Schlüsselfrage 21: Bei welchen Patienten mit SpA kommt eine Injektionstherapie am Achsenskelett in Frage?

Intraartikuläre Gelenkinjektionen können bei Patienten mit axialer SpA im Bereich der SI-Gelenke und im Bereich der peripheren Gelenke bzw Enthesen durchgeführt werden. Kontrollierte Studien für Patienten mit SpA gibt es für die Injektion in die SI-Gelenke und in die Achillessehne [556], [557], [558]. Es fehlen kontrollierte Studien zur Injektion peripherer Gelenke und zu Injektionen im Bereich der Wirbelsäule.

Achillessehne: Es liegt nur eine kontrollierte Studie mit 12 AS Patienten und schwergradiger unilateraler Enthesitis der Achillessehne vor, in der eine Kortikoidinjektion mit einer lokalen Etanercept-Injektion verglichen wird [556]. Die Injektion mit Betamethason war genauso effektiv wie die lokale Etanercept-Injektion, gemessen mit ASAS-20 in Woche 2, 4, 8 und 12.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
8-28	Bei Patienten mit axialer SpA und symptomatischer peripherer Arthritis (Statement) oder Enthesitis kann eine lokale Injektion mit Glukokortikoiden erfolgen.	0	1

Kommentar zu 8-28: Die Empfehlung bezüglich der Enthesitis basiert auf einer einzigen kontrollierten Studie, in der eine Glukokortikoidinjektion gegenüber einer Injektion mit einem TNFi verglichen wird. Randomisierte Studie mit einem Vergleich

Glukokortikoidinjektion versus Plazebo fehlen. Daher wird der Empfehlungsgrad von „A“ auf „0“ herabgestuft.

SI-Gelenke: In einer kontrollierten Studie aus China wurde die Wirkung einer Radiofrequenz-Denervierung mit der von Celebrex 400 mg/d verglichen, wobei sich ein stärkerer Effekt durch die Radiofrequenztherapie als durch die NSAR Gabe nach 24 Wochen zeigte [559]. Eine kleine randomisierte, kontrollierte und doppel-blinde Studie mit insgesamt 10 Patienten und symptomatischer florider Sakroiliitis (8 AS, 2 Patienten mit SAPHO-Syndrom) zeigt eine Verbesserung des Schmerzen im SI-Gelenk über 6 Monate für die Kortikosteroidgruppe im Vergleich zu der Placebogruppe (Wirkstärke 1.94 (95% CI 0.53 –3.35) [557]. Eine ältere Querschnitts-Studien mit 30 SpA Patienten (9 AS, 11 uSpA Patienten) zeigte ebenfalls eine Verbesserung der Schmerzen im SI-Gelenk über 6 Monate [560]. Periartikuläre Injektionen im Bereich der SI-Gelenke zeigen ebenfalls eine Effektivität über 2 Monate [558]. Es gibt keine Vergleichsstudien zwischen CT-gesteuerter intraartikulärer SI-Gelenksinjektion und einer periartikulären Injektion.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
8-29	Bei Patienten mit axialer SpA und symptomatischer florider Sakroiliitis kann eine Glukokortikoidinjektion in das Sakroiliakal-Gelenk erfolgen.	0	4

8.6.2. Totalendoprothese

Schlüsselfrage 19: Welche Indikation besteht zur Durchführung einer TEP?

Eine Beteiligung der Hüftgelenke geben bis zu 36% der Patienten mit AS in Registerstudien an [561]. In den Registerdaten ist die Diagnose „Hüftbeteiligung“ aufgrund klinischer Kriterien gestellt worden und dann ins Register aufgenommen worden. Dies bedeutet, dass es sich um eine Koxitis gehandelt haben kann, eine enthesitische Beteiligung periartikulärer Strukturen ist jedoch auch möglich. Eine Totalendoprothese (TEP) der Hüfte wurde bei 5-8% der Patienten in der gesamten

Kohorte implantiert, bei 47% dieser Patienten wurde diese beidseitig vorgenommen. Patienten mit einer Erkrankungsdauer von über 30 Jahren haben in 12-25% eine Hüft-TEP erhalten. Patienten mit einer Hüftgelenksbeteiligung hatten eine signifikant schlechtere körperliche Funktionsfähigkeit. Das Risiko für eine Hüft TEP Implantation war für AS Patienten in einer taiwanesischen Fall-Kontrollstudie deutlich gegenüber einer gesunden Vergleichspopulation erhöht (Inzidenzrate: 12.59 (95%CI, 5.54-28.58) [562]

Nach einem Hüftgelenksersatz berichten 83% der Patienten über eine gute bis sehr gute Schmerzreduktion und 52% der Patienten berichten über eine gute bis sehr gute Funktionsfähigkeit [417]. Es liegen Daten zu 340 AS Patienten mit Hüft-TEP vor, die im Mittel über 14 Jahre nachverfolgt wurden. Verglichen mit Patienten, die aus anderen Gründen eine Hüft-TEP erhalten haben, sind die AS Patienten deutlich jünger – im Mittel 40 Jahre alt [417]. Revisionen werden entsprechend der Daten aus England überwiegend in den ersten sieben Jahren, meist aufgrund einer Prothesenlockerung durchgeführt. Nach 10 Jahren mussten 90% der TEP und nach 20 Jahren 65% der TEP nicht gewechselt werden [417]. Die in den initialen Berichten gesehene hohe Rate an heterotopen Ossifikationen (um 80%) bestätigt sich in jüngeren Publikationen nicht (22%) [563]. Die Patienten erhalten in den Fallserien, die in jüngerer Zeit publiziert wurden, eine kontinuierliche NSAR-Therapie perioperativ zur Verhinderung heterotoper Ossifikationen. Kontrollierte Studien liegen hierzu nicht vor.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
8-30	Bei Patienten mit AS und einer klinisch symptomatischen Destruktion der Hüftgelenke sollte die Indikation zur Versorgung mit einer Totalendoprothese unabhängig vom Lebensalter gestellt werden.	B	4

Kommentar zur Empfehlung 8-30-: Die Empfehlung wurde von einem Empfehlungsgrad „0“ auf eine „B“ Empfehlung hochgestuft, weil es aufgrund ethischer Verpflichtung keine prospektiven Daten geben kann.

8.6.3. Wirbelsäulenoperation

Schlüsselfrage 20: Wann sollte eine Korrektur-OP der Wirbelsäule empfohlen werden?

Wirbelsäulen-Korrekturosteotomie: AS-Patienten, die aufgrund ihrer Wirbelsäulen-deformität die Fähigkeit zur horizontalen Sicht verloren haben, kommen für eine Aufrichtungsoperation mit Korrektur-Osteotomie in Frage [564], [417, 565]. Es kann keine der drei Techniken (,Opening wedge' Osteotomie, ,Polysegmental wedge' Osteotomie, ,Closing wedge' Osteotomie=pedicle subtraction osteotomy (PSO)) eindeutig favorisiert werden [417]. Eine Winkelverbesserung der Wirbelsäule zwischen 10 und 60° kann erzielt werden [417], [566]. Die Komplikationsrate schwankt zwischen den Studien beträchtlich. Neben meist temporären neurologischen Störungen handelt es sich dabei vor allem um Implantatlockerungen mit konsekutivem Korrekturverlust und schmerzhafter Pseudarthrosenbildung.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
8-31	Die Möglichkeit einer Wirbelsäulen-Aufrichtungs-Operation in einem erfahrenen Zentrum sollte AS-Patienten mit einer erheblichen Wirbelsäulenkyphose und dem Verlust der horizontalen Sicht angeboten werden.	Statement	

Wirbelsäulen-Frakturen: Aufgrund der verminderten Knochendichte und der fehlenden Pufferwirkung verknöcherter Bandscheiben und Gelenke (siehe Kapitel 3.1.1.4.) können AS Patienten bereits ohne erinnerliches Trauma spontan eine Wirbelkörperfraktur erleiden. Wirbelsäulenverletzungen nach adäquatem Trauma sind am häufigsten an der HWS und am zweithäufigsten an der unteren BWS lokalisiert. Von den an der Halswirbelsäule Verletzten waren bei 67.2% der Patienten bei Einlieferung in das Krankenhaus bereits Lähmungen aufgetreten [53]. Wegen der Einsteifung der Bewegungssegmente frakturiert bei Patienten mit AS fast immer auch die hintere Säule (Wirbelbögen). Diese Verletzungen sind hochinstabil, lassen sich durch konservative Maßnahmen meist nicht suffizient ruhigstellen und sollten operativ angegangen werden

[567], [568], [569], [570], [571]. Von diesen Autoren werden in kleinen Patientenkollektiven eine sehr hohe Komplikationsrate von 51.1% und eine Gesamtmortalitätsrate nach 3 Monaten 17.7% nach der operativen Frakturversorgung angegeben. In einer Analyse aus den USA, die auf Krankenhausdaten basiert, zeigte sich eine erhöhte Sterblichkeit bei hospitalisierten AS Patienten mit Halswirbelsäulenfraktur (OR 1.61, (95% CI 1.16–2.22) (siehe Kapitel 3.2.3) [161]

Die Bildgebung zur Erkennung einer Wirbelsäulenfraktur bei Patienten mit AS ist nicht standardisiert. Die Schnittbildverfahren MRT und CT liefern unterschiedliche Informationen. Eine angemessene Einschätzung ist in ausgewählten Fällen manchmal nur durch beide Verfahren gewährleistet. AS Patienten mit einer akuten Wirbelfraktur sollten in einem spezialisierten operativen Wirbelsäulenzentrum vorgestellt werden.

Nr.	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs Grad	Evidenz
3-2#	Bei einer raschen Verschlimmerung oder Veränderung der Schmerzsymptomatik der Wirbelsäule sollte neben einer Entzündung auch an eine Fraktur (auch nach geringfügigem Trauma) gedacht werden. Eine entsprechende Diagnostik inklusive Bildgebung (Rö / CT / MRT) sollte zeitnah veranlasst werden. Bei Wirbelsäulenverletzungen (Frakturen) sollte aufgrund des höheren Instabilitätspotenzials nur in Ausnahmefällen eine konservative der operativen Therapie vorgezogen werden.	B	5
8-32	Patienten mit axialer SpA und ankylosierter Wirbelsäule und einer Wirbelfraktur sollten in einem spezialisierten operativen Wirbelsäulenzentrum vorgestellt werden.	0	4

Wiedergabe der Empfehlung aus Kapitel 3

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

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

Bei allen invasiven Maßnahmen sind die DGRh Empfehlungen zur perioperativen Vorgehensweise bei Patienten, die eine Therapie mit DMARDs und Biologika erhalten, zu beachten [572].

8.7. Rehabilitation

Schlüsselfrage 15: Welche Effekte haben Trainings- und Rehabilitationsprogramme?

Medizinische Rehabilitationsmaßnahmen wirken sich positiv auf die körperliche Funktionsfähigkeit aus [573]. Ein dreiwöchiges stationäres Rehabilitationsprogramm zeigte gegenüber der üblichen ambulanten Versorgung durch Rheumatologen und Hausärzte noch nach einem Jahr Verbesserungen der Krankheitsaktivität und der Lebensqualität [343]. Es gibt Anhaltspunkte, dass Klima und Umgebung eine Rolle bei der Effektivität von Maßnahmen spielen könnten. So zeigte eine Studie aus Norwegen, dass 16 Wochen nach einer 4-wöchigen stationären Rehabilitationsleistung eine ASAS-20 Ansprechrate von 23% erwartet werden kann, wenn die Rehabilitationsleistung in Norwegen erbracht wurde und dass 50% zu erwarten sind, wenn die Rehabilitationsleistung in Mittelmeerraum erbracht wurde [574]. Rehabilitationsmaßnahmen wirken besonders gut, wenn sie mit einem verhaltenstherapeutischen Modul während der Rehabilitationsmaßnahme kombiniert sind [575]. Welchen additiven Effekt ein körperliches Training im Vergleich zu einer Verhaltensschulung hat, ist aber unklar [344].

Eine Besonderheit in deutschsprachigen Ländern ist die Heilstollen-Behandlung (teilweise auch als Wannenbad), in deren Rahmen das schwach radioaktive Edelgas Radon über die Haut und Atmung in den Organismus aufgenommen wird. Eine randomisierte Studie untersuchte eine 3-wöchige Rehabilitationsmaßnahme in einem speziellen Kurort (Heilstollen, Radontherapie) im Vergleich zu einem anderen Kurort ohne Radontherapie sowie einer alleinigen ambulanten Physiotherapie, gefolgt von wöchentlichen Gruppen-Physiotherapiesitzungen über 37 Wochen. Die Rehabilitationsmaßnahmen verbesserten Schmerzen und Allgemeinbefinden von AS-Patienten in beiden Gruppen deutlicher und anhaltender als in der Gruppe mit alleiniger Physiotherapie mit einem nicht signifikanten Vorteil für die nicht verblindet untersuchbare Heilstollen-Gruppe gegenüber der

konventionellen Rehabilitation [331]. In einer damit verbundenen sozioökonomischen Analyse wurde darüber hinaus errechnet, dass bei parallel laufender konventioneller medikamentöser Behandlung die kombinierte Rehabilitation und kontinuierliche Gruppenphysiotherapie ein günstiges Kosten-Nutzenverhältnis und einen realen Nutzwert aufweist [576].

Adäquate Rehabilitationsmaßnahmen sind bei Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität teilweise erst nach Einleitung medikamentöser Maßnahmen durchführbar. Von 60 AS Patienten, die wegen unzureichendem Ansprechen auf NSAR mehrheitlich Bewegungstherapie ablehnten und daraufhin alle Etanercept erhielten, wurde nach Besserung unter zweimonatiger Biologikatherapie bei zufällig ausgewählten 30 Patienten ein siebentägiges intensives Rehabilitationsprogramm durchgeführt und mit der nur medikamentös behandelten Gruppe verglichen [350]. Nach 6 Monaten zeigte die Rehabilitationsgruppe eine höhere Lebensqualität (EQ-5D) als die Vergleichsgruppe. In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie wurden 62 AS Patienten mit bestehender und effektiver Therapie mit einem TNFi 3 Studienarmen zugeordnet: (A) – intensives Rehabilitationsprogramm (inklusive eines verhaltenstherapeutischen Modul, (B): zweiwöchentliches Schulungsprogramm und (C): keine zusätzliche Intervention [372]. Nach 6 Monaten war die Reha-Gruppe hinsichtlich Schmerz, BASFI, BASDAI, BASMI, Wirbelsäulen- und Thoraxbeweglichkeit der Kontrollgruppe und bzgl. der meisten Parameter auch der Schulungsgruppe überlegen. Insbesondere Bewegungstherapie, die in Kombination mit anderen Adhärenz-fördernden Maßnahmen entsprechend einem komplexen rehabilitativen Ansatz durchgeführt wurden, zeigten gegenüber der alleinigen Biologika-Therapie zahlreiche zusätzliche Effekte.

Allerdings nimmt nur ein relativ kleiner Teil der Patienten Rehabilitationsmaßnahmen in Anspruch. In einer Befragung unter 400 deutschen Rheuma-Patienten der Region Halle und einer gleichzeitigen Befragung von internistischen Rheumatologen zeigte sich, dass nur ca. 50% der AS Patienten mit Rehabilitationsbedarf auch wirklich eine rehabilitative Leistung beantragen [577].

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad	Evidenz
8-33	Die medizinische Rehabilitation wirkt sich positiv auf die Schmerzen, Beweglichkeit und körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit funktionellen Einschränkungen aus. Die Indikation zur Rehabilitation sollte bedarfsorientiert evaluiert werden, auch vor Ablauf des vierjährigen Regelabstandes zu einer vorausgegangenem medizinischen Rehabilitation.	B	2b

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

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

9.1. ICF Core Set für AS

Patienten mit einer axialen SpA erleben eine vielfältige Beeinträchtigung im Leben durch ihre Erkrankung. In vielen Untersuchungen wird auf die reduzierte Lebensqualität und Funktionsfähigkeit von axSpA Patienten eingegangen [74], [152], [462], [464]. Studien, die die Gesamtgruppe der axialen SpA untersucht haben, zeigen, dass die Krankheitslast sich bei Patienten mit AS und mit nr-axSpA kaum unterscheidet [74], [75, 175].

Zur systematischen Erfassung der Beeinträchtigung der Alltagsfähigkeit und sozialen Teilhabe ist die Internationale Klassifikation für Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) durch die WHO 2004 entwickelt worden [464]. Die ICF ist in die Komponenten Körperfunktion und Körperstruktur sowie Aktivität und Teilhabe aufgeteilt. Diese Komponenten können von Umweltfaktoren oder personenbezogenen Faktoren beeinflusst werden.

Neben dieser konzeptuellen Anwendung des Modells bietet die gesamte ICF ein Klassifikationssystem mit mehr als 1500 Kategorien, deren Anwendung sich in der Praxis noch nicht allgemein durchgesetzt hat. Für spezifische Erkrankungen existieren

sogenannte „Core Sets“, die die relevanten Beeinträchtigungen für eine bestimmte Erkrankung zusammenfassen. 2009 ist ein ICF Core Set für AS entwickelt worden, das insbesondere für die spezialfachärztliche, therapeutische und rehabilitative Versorgung einen systematischen Zugang zu bedeutenden Aspekten der Funktionsfähigkeit bietet. [578]. Die Entwicklung des Core Sets, dessen Themen in einem Delphi Verfahren zusammengestellt wurden, basiert auf strukturierten Patienteninterviews sowie Expertenmeinungen, [579], [580]. In Tabelle 10 sind die Beeinträchtigungen erfasst, die AS Patienten nach Ansicht von Patientenvertretern und nach Ansicht des Gesundheitspersonals spüren.

In einer anderen Analyse mit einer norwegischen Population wurde auf die Beeinträchtigung nur im Bereich der Aktivität und Teilhabe eingegangen. Die Probleme, die am häufigsten während dieser Interviews genannt wurden, waren: „unterbrochener Schlaf“, „eingeschränkte Kopfbewegungen beim Autofahren“, „Einkäufe tragen“ und „Energie für soziale Tätigkeiten“ haben [12].

Schon vor 12 Jahren wurde in einer amerikanischen Population gezeigt, wie bedeutsam Beeinträchtigungen im Alltag für AS Patienten sind [581]. Diese Ergebnisse von 175 AS Patienten zeigen nicht nur eine Beeinträchtigung der Körperfunktionen (Schmerz, Steifheit), sondern die Patienten waren auch durch Zukunftsängste, reduzierte soziale Kontakte und Medikamentennebenwirkungen beeinträchtigt. Diese Erhebung beruhte zwar nicht primär auf der ICF, die hierbei identifizierten Hemmnisse sind jedoch auf die Systematik der ICF übertragbar.

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

Idealerweise sollte die Untersuchung von Patienten sich auf alle Bereiche beziehen, die von den Patienten als problematisch erlebt werden. Die angegebene Beeinträchtigung sollte grundsätzlich aber möglichst mit validen Messinstrumenten überprüft werden. Die im Kapitel Assessments erläuterten Messinstrumente erfassen überwiegend die Bereiche Körperfunktion und Körperstruktur. Die Bereiche Aktivität und Teilhabe werden zwar ebenfalls erfasst, die Aspekte unterscheiden sich zum Teil aber erheblich [582], [583]. Eine Untersuchung mit 522 AS Patienten aus Kanada und Australien hat gezeigt, dass die Varianz von Messinstrumenten (in der Studie wird dies anhand von BASDAI, BASFI, ASQoL, EQ-5D gezeigt) erheblich durch Umweltfaktoren und personenbezogene Faktoren (in der ICF als kontextuale Faktoren zusammengefasst) beeinflusst wird [584].

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

Tabelle 10: Häufigkeit der Funktionseinschränkungen anhand der ICF

ICF Kategorie		Niederländische AS Patienten [580]	AS Experten [578]	Norwegische AS Patienten [12]
Körperfunktion				
b130	Psychische Energie und Antrieb	81		
b134	Schlaf	77	100	83
b180	Die Selbstwahrnehmung und die Zeitwahrnehmung betreffende Funktionen		84	
b280	Schmerz	97	100	
b440	Atmung	58	100	
b4402	Atemtiefe	58		
b455	kardiorespiratorische Belastbarkeit		100	
b640	Sexuelle Funktionen	30	88	
b660	Fortpflanzungsfunktionen		84	
b710	Gelenkbeweglichkeit	98	100	
b715	Funktionen der Gelenkstabilität		91	
bb720	Beweglichkeit der Knochen		95	
b730	Muskelkraft	59	91	
b770	Bewegungsmuster beim Gehen		91	
b780	Gefühl zu Bewegung assoziiert oder Muskel- und Bewegungsschmerzen	76	100	
b7800	Empfindung von Muskelsteifigkeit	70		
Körperstruktur				
s220	Augapfel		87	
s410	kardiovaskuläres System		87	
s420	Immunsystem		82	
s430	Atmungssystem		97	
s710	Kopf- und Halsregion	88	100	
s720	Schulter	57	91	
s740	Becken	97	93	
s750	Untere Extremität	68	93	
s760	Rumpf	98	100	

s770	Weitere mit der Bewegung in Zusammenhang stehende muskuloskelettale Strukturen		100	
Aktivität und Teilhabe				
d410	elementare Körperposition wechseln	97	100	57
d4100	sich hinlegen	95		38
d4101	Hocken	75		
d4103	Sitzen	70		35
d4105	Sich beugen	93		
d415	In einer Körperposition verbleiben	94	100	
d4150	In liegender Position verbleiben	82	100	
d4153	In sitzender Position verbleiben	86		
d4154	In stehender Position verbleiben	90		
d420	sich verlagern	79	100	
d4201	Sich beim Liegen verlagern	77		
d430	Gegenstände tragen, bewegen und handhaben	81	100	53
d4300	Anheben	77		
d435	Gegenstände mit den unteren Extremitäten bewegen		86	
d445	Hand- und Armgebrauch		93	
d450	Gehen	63	100	41
d455	sich auf andere Weise fortbewegen	95	95	
d4551	Klettern/steigen	78		39
d4552	Rennen	93		
d460	Sich in verschiedenen Umgebungen fortbewegen		89	
d465	Sich unter Verwendung von Geräten/Ausrüstung fortbewegen		86	
d470	Transportmittel benutzen		84	
d475	ein Fahrzeug fahren	74	88	
d4751	Ein motorisiertes Fahrzeug fahren	70		
d480	Tiere zu Transportzwecken reiten		81	
d510	Sich waschen		100	
d520	seine Körperteile pflegen	70	96	
d5204	Die Fußnägel pflegen	70		
d540	sich kleiden	62	100	
d5402	Schuhwerk anziehen	62		38
d5403	Schuhwerk ausziehen	61		

d640	Hausarbeiten erledigen		86	100	39
d650	Haushaltsgegenstände pflegen			85	
d845	Eine Arbeit erhalten, behalten und beenden			94	
d850	bezahlte Tätigkeit		58	85	
d910	Gemeinschaftsleben		59		52
d920	Erholung und Freizeit		82	93	
Umweltfaktoren	Förderfaktoren	Barriere			
e110	Produkte und Substanzen für den persönlichen Verbrauch		76	91	
e115	Produkte und Technologien zum persönlichen Gebrauch im täglichen Leben		71	86	
e1150	Allgemeine Produkte zum persönlichen Gebrauch		64		
e120	Produkte und Technologien zur persönlichen Mobilität drinnen und draußen und zum Transport			85	
e135	Produkte und Technologien für die Erwerbstätigkeit			88	
e225		Klima	60		
e310	engster Familienkreis		89	81	
e320	Freunde		77		
e325	Bekannte, Seinesgleichen (Peers), Kollegen, Nachbarn und andere Gemeindemitglieder		50		
e355	Fachleute der Gesundheitsberufe		88	91	
e410	Individuelle Einstellungen der Mitglieder des engsten Familienkreises		78	85	
e420	Individuelle Einstellungen von Freunden		62		
e450	Individuelle Einstellungen von Fachleuten der Gesundheitsberufe		73	85	
e460	Gesellschaftliche Einstellungen			92	

e570	Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze der sozialen Sicherheit			100	
e575	Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze der allgemeinen sozialen Unterstützung			100	
e580	Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze des Gesundheitswesens		55	100	
e590	Dienste, Systeme und Handlungsgrundsätze des Arbeits- und Beschäftigungswesens			94	

9.2 Aktivitäten und Teilhabe

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

Die Beeinträchtigungen von Patienten mit AS im Alltag können durch systematische Anwendung der ICF erhoben werden (siehe Kapitel 9.2). In diesem Kapitel wird auf die Beeinträchtigung im Berufsleben und auf mögliche Interventionen eingegangen. Für AS Patienten haben verschiedene soziale Rolle eine höhere subjektive Bedeutung als für Vergleichspersonen aus der Bevölkerung, aber ihre Zufriedenheit mit ihrem Ausfüllen dieser Rollen ist deutlich geringer als bei den Kontrollpersonen [585]. Die standardisierte Beschäftigungsrate von AS Patienten in Deutschland bei Patienten im Alter von 20-59 Jahren zwischen 1993 und 2001 lag bei 0.94 [13]. Bei Patienten mit einer Krankheitsdauer > 10 Jahre lag das relative Risiko berufstätig zu sein von Patienten mit AS im Vergleich zu RA bei 1.42. Vergleichende Daten der deutschen rheumatologischen Kerndokumentation ambulant betreuter AS-Patienten im erwerbsfähigen Alter der Jahre 2000 und 2012 zeigen, dass sich die Anteile der Erwerbstätigen unter der Frauen von 51 auf 56% und deutlicher bei den Männern von 54% auf 71% erhöhte [313, 586]. Entsprechend verminderte sich in diesem Zeitraum der Anteil der männlichen AS Patienten mit Erwerbminderungsrente von 20,8% auf 12,4%, während er sich unter den Frauen nicht änderte (16,7% gegenüber 16,5%). Weibliches Geschlecht, niedriger Bildungsstand und höheres Lebensalter sind mit einem höheren Risiko der vorzeitigen Berentung assoziiert [20]. Daten aus den USA, Holland und der Türkei zeichnen ein ähnliches Bild der Beschäftigungssituation [587], [11], [588], [589], [14],[590, 591] Es waren 13.2% der Patienten mit AS in einer US-amerikanischen Kohorte dauerhaft erwerbsunfähig und insgesamt 24.3% hatten jemals eine Zahlung wegen Arbeitsunfähigkeit erhalten [587]. Risikofaktoren sind höheres Lebensalter, geringere Bildung, Anzahl der Komorbiditäten und körperlich anstrengende Berufe. Das Risiko, innerhalb von 4 Jahren nach Diagnose die Arbeitszeit reduzieren zu müssen, war assoziiert mit einer größeren Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit und einem höheren Schmerzlevel. Im Vergleich zur US-amerikanischen Normalbevölkerung war dies signifikant erhöht [11]. Dies lag besonders an der Altersgruppe ≥ 45 Jahre mit ≥ 20 Jahre Krankheitsdauer. In einer türkischen Kohorte gaben 44% der Patienten an, die Arbeit gewechselt zu haben und zum Zeitpunkt der Befragung einen „leichteren“ Job zu verrichten [588].

Es gibt Untersuchungen für TNFi, die zeigen, dass eine suffiziente anti-entzündliche Therapie zu besserer Arbeitsfähigkeit und Produktivität sowie zu einem geringeren Risiko den Job zu verlieren führt [479, 482], [480].

Positive Effekte auf die Arbeitsfähigkeit und Produktivität wurden auch für ein strukturiertes Patientenschulungsprogramm für Patienten mit AS im Rahmen einer stationären Rehabilitation nachgewiesen: Noch ein Jahr danach wurden bei Schulungsteilnehmern gegenüber Rehabilitanden ohne Schulung weniger Arbeitsunfähigkeit, seltener Rentenanträge und geringere indirekte Krankheitskosten durch Arbeitsausfälle festgestellt [592], [593]. Die multimodale Rehabilitation, die neben einer suffizienten anti-entzündlichen Therapie ein intensives Bewegungsprogramm und eine strukturierte Patientenschulung für Patienten mit AS einschließt, verbessert somit die Aktivität und Teilhabe am Erwerbsleben.

Zunehmend relevant sind auch stärker berufsbezogene Therapieelemente der Rehabilitation wie arbeitsplatzbezogenes Training einschließlich ergonomischer Beratung und Sozialberatung, die individuell nach den empfundenen Arbeitsbelastungen, den funktionellen Einschränkungen und vor allem den beruflichen Kontextfaktoren der Rehabilitanden angeboten werden [594].

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

10 Patienteninformation

10.1. Strukturiertes Schulungsprogramm

Schlüsselfrage 18: Welche Effekte haben strukturierte Patientenschulungsprogramme?

Von der DGRh ist ein strukturiertes Patientenschulungsprogramm für Patienten mit AS entwickelt worden. Das Programm wird sowohl ambulant als auch stationär angeboten. Eine kontrollierte Studie verglich AS Patienten mit und ohne Schulungsprogramm im Rahmen einer stationären Rehabilitation [592], [593]. Schulungsteilnehmer hatten noch nach einem Jahr eine bessere Krankheitsbewältigung durch erhöhte Selbstwirksamkeit sowie geringere Krankheitskosten vor allem durch weniger Arbeitsausfälle. Die Durchführung eines strukturierten Schulungsprogramms führte bei spanischen AS Patienten dazu, dass die Patienten mehr Informationen zu ihrer Erkrankung hatten und dass Bewegungsübungen häufiger durchgeführt wurden (selbstberichtet) [595]. Allerdings waren die Effekte auf die Krankheitsaktivität und körperlichen Funktionsfähigkeit nur marginal.

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

Kommentar zu Empfehlung 10-1: Die zugrundeliegende Studie hat ein kontrolliertes, quasirandomisiertes, prospektives multizentrisches Design.

10.2. Gesundheitsfördernde Verhaltensweise

Schlüsselfrage 17: Welche gesundheitsfördernde Verhaltensweise soll empfohlen werden (Nichtrauchen, Ernährung, (Freizeit) Sport, Selbsthilfegruppe)?

Rauchende AS Patienten haben mehr Schmerzen, eine höhere Krankheitsaktivität und einen größeren röntgenologischen Schaden als nichtrauchende Patienten und die Höhe des Zigarettenkonsums korreliert mit der Höhe der Krankheitsaktivität [596] [597]. Rauchende Patienten mit axialer SpA haben eine größere Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit als nichtrauchende Patienten (BASFI 5.5 versus 3.8, $p=0.002$) [70], [318]. Das Ausmaß struktureller Läsionen (gemessen am BASRI) ist bei rauchenden Patienten höher als bei nichtrauchenden Patienten (OR 4.72) [598]. Diese Ergebnisse konnten in den zwei großen europäischen Frühkohorten bestätigt werden [599], [600], [223].

Zum Einfluss von Ernährung gibt es keine Daten.

Daten über den Einfluss von (Freizeit)-Sport liegen ebenfalls nicht vor. Es gibt kontrollierte Studien, die Patienten ohne und mit regelmäßiger Bewegung sowie Patienten mit regelmäßiger Bewegung im Vergleich zu strukturierten Therapieprogrammen untersuchen (siehe Kapitel 8.3).

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
10-2	Patienten mit axSpA sollen darüber informiert werden, dass neben den allgemeinen gesundheitlichen Risiken des Rauchens speziell für sie stärkere Einbußen der Funktionsfähigkeit, eine stärkere röntgenologische Progression und ein schlechteres Therapieansprechen auf Biologika im Vergleich zu Nichtrauchern bestehen.	B	2b

10.3. Selbsthilfegruppe

Die Datenlage zur Effektivität von Selbsthilfegruppen ist spärlich, da keine kontrollierten Studien oder größere Kohortenstudien vorliegen. Es liegen keine Daten zum Einfluss von Selbsthilfegruppen auf den Krankheitsverlauf vor. Experten gehen allerdings davon aus, dass Selbsthilfegruppen hilfreich in der Unterstützung von Patienten sein können [601]. Das betrifft sowohl die gegenseitige Beratung als auch die gemeinsame Organisation von Bewegungstherapie.

Nr	Empfehlung/Statement	Empfehlungs Grad	Evidenz
10-3	Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen können das Management der Erkrankung unterstützen.	Statement	

Tabelle 11: Evidenztabelle für sämtliche in der Leitlinie zitierte Fall-Kontroll-Studien, Studiencharakteristika

Studie		Population	Kontrolle	Ziel / Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzstärke
Autor	Jahr						
Alkan et al. [145]	2014	110 Patienten mit AS0	40 gesunde Personen	Ausmaß der Fatigue Symptomatik sowie Assoziation mit weiteren klinischen Symptomen Fatigue wurde mittels eines multidimensionalen Assessment zu Fatigue (MAF) erhoben von 0-50 (0=keine Fatigue)	63,6% der AS Patienten entwickeln eine schwere Fatigue. Häufiger Fatigue bei AS (25,8/50 Punkte versus 18,3/50 Punkte bei gesunden Kontrollen. Korrelation mit Morgensteifigkeit, geschwollene Gelenke, periphere Arthritis, BASDAI, BASFI, VAS, SF36	Signifikant mehr Fatigue bei AS.	3b
Aydin et al. [34]	2016	225 Patienten mit AS	95 gesunden Menschen, Alter und BMI angepasst	Zusammenhang zwischen strukturellem Schaden der Wirbelsäule und Enthesophyten der Achillessehne Intervention: Sonographie der Achillessehne und Röntgen der Hals- und Lendenwirbelsäule (mSASSS)	Die Anzahl an Enthesophyten ($r=0,337$) und der BMI ($r=0,452$) korrelieren mit dem mSASSS bei Männern. Bei Frauen korreliert der BMI mit dem mSASSS ($r=0,269$) Kontrollgruppe: bei Männern Enthesophyten korreliert mit Alter und BMI, bei Frauen keine Korrelation	Patienten mit AS haben sonografisch doppelt so viel Enthesophyten wie Kontrollpatienten, kein Unterschied zwischen Frauen mit AS und weiblichem Kontrollarm. Wenn der BMI um einen Punkt steigt, erhöht sich das Risiko für Syndesmophyten um 19% bei männlichen AS-Patienten	3b

Baraliakos et al. [124]	2017	200 deutsche Patienten mit AxSpA, davon 100 nr-axSpA und 100 AS von Rheumatologen diagnostiziert Ausschlusskriterien: Psoriasis, Therapie mit Biologika	100 deutsche Patienten mit Fibromyalgie von Rheumatologen diagnostiziert	Vergleich der Klassifikationskriterien bei diagnostizierter axSpA oder FM	Alle Patienten mit FM erfüllen die 2010-ACR-Kriterien, 98% die 1990-ACR-Kriterien, jedoch nur 2% die ASAS-Kriterien. Alle Patienten mit axSpA erfüllen die ASAS-Kriterien und 24% die 2010- (29% in AS und 19% in nr-axSpA) und 13,5% die 1990-Kriterien. Männliche axSpA-Patienten erfüllen die 2010- und 1990-ACR-Kriterien 17,0%; 7,6% vs weibliche Patienten 21,3%; 10,6%.	Patienten mit FM erfüllen selten die Kriterien für axSpA, aber einige Patienten mit axSpA erfüllen die Kriterien für FM	3b
Bengtsson et al. [135]	2017	6448 Patienten mit AS, 16063 Patienten mit PsA, 5190 Patienten mit uSpA aus dem schwedischen Patienten-Register (NPR)		Schätzung des Risikos der ersten Manifestation eines akuten koronaren Syndroms, eines Hirninfarktes und einer venösen Thromboembolie	AS- akutes koronares Syndrom SIRs: 4,3 Fälle pro 1000 Personen-Jahr in Risiko vs 3,2 (GP) Alter und Geschlecht angepasste HR war erhöht im Vergleich zu gesunden Menschen: 1.54 (95%CI, 1.31-1.82) AS- Hirninfarkt SIR: 5,4 Fälle pro 1000 Personen-Jahr in Risiko vs 4,7 (GP) Alter und Geschlecht angepasste HR war erhöht im Vergleich zu gesunden Menschen: 1.25 (95%, 1.06-1.48) AS-venöse Thromboembolie SIRs: 3,6 Fälle pro 1000 Personen-Jahr in Risiko vs 2,2 (GP)	Patienten mit SpA haben ein erhöhtes Risiko ein akutes koronares Syndrom, einen Hirninfarkt und eine venöse Thromboembolie zu entwickeln.	3b

					Alter und Geschlecht angepasste HR war erhöht im Vergleich zu gesunden Menschen: 1.53 (95%, 1.25-1.87)		
Bengtsson et al. [110]	2017	6448 Patienten mit AS, 16063 Patienten mit PsA, 5190 Patienten mit uSpA aus dem schwedischen Patienten-Register (NPR)	266.435 gesunden Menschen (GP), Alter und Geschlecht angepasst	Inzidenz von atroventrikulärem (AV) Block II-III, Vorhofflimmern, Schrittmacher-Implantation, Regurgitation der Aorta bei Patienten mit AS, PsA und uSpA. verglichen mit der Allgemeinbevölkerung sowie miteinander.	AS: HRs für AV Block: 2,3 (95%CI, 1.6 - 3.3) HRs für Vorhofflimmern: 1,3 (95%CI, 1.2 – 1,6) HRs für Schrittmacher: 2,1(95%CI, 1.6 – 2,8) HRs für Regurgitation der Aorta: 1,9 (95%CI, 1.3 – 2,9) Verglichen mit PsA, signifikant erhöhte HRs für Schrittmacher Implantation bei Patienten mit AS (HR1.5 (95%CI, 1.0 - 2.1)) und für AV-Block bei Patienten mit uSpA (HR 1,85 (95%CI, 1,06-3,22))	Patienten mit SpA haben ein erhöhtes Risiko Herzrhythmusstörungen zu entwickeln.	2b
Berg et al. [139]	2015	142 Patienten aus einer norwegischen Krankenhauskohorte mit AS Ausschlusskriterium: >70J.	134 gesunde Personen die zufällig aus der norwegischen Datenbank ausgewählt wurden, angepasst an Alter, Geschlecht und Wohnort. Ausschlusskriterium: Entzündliche rheumatologische	Vergleich des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen, untersucht mittels asymmetric dimethylarginin (ADMA) Spiegel, Doppleruntersuchung (Gefäßversteifung, Pulswellengeschwindigkeit) und der Erhebung traditioneller Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, BMI, und Hypercholesterinämie. Stratifikation der AS-Patienten anhand hoher	Bei AS Patienten sind ADMA geringgradig erhöht (0,54 umol/l vs. 0,49) und es liegt häufiger eine Gefäßversteifung (19,4% vs. 16,9) vor. Keinen Unterschied in der Pulswellengeschwindigkeit (7,49 vs. 7,55 m/s). Kein Unterschied zwischen AS Patienten und gesunden Kontrollen in den berechneten Risiko Scores (European Heart Score (0,63 vs. 0,60), Framingham Risc Score (1,88 vs. 1,89), Reynolds Risc Score (1,01 vs. 0,96))	Aufgrund der eingeschränkten Endothelfunktion und der Gefäßversteifung gehen die Autoren von einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten bei AS Patienten aus.	3b

			he Erkrankung, >70J.	(ASDAS $\geq 2,1$, n=73) und niedriger Krankheitsaktivität (ASDAS < 2,1, n=69)			
Chen et al. [131]	2015	104 chinesische Patienten mit axSpA Ausschlusskriterien: kardiologische Vorerkrankungen, Zustand nach Schlaganfall, chronische Niereninsuffizienz	50 Personen in der Kontrollgruppe aus einem Gesundheitsprogramm Ausschlusskriterien s. Fallgruppe	Evaluierung der linksventrikulären Funktion anhand einer transthorakalen Echokardiographie und einem 2D-computergestützter Mustererkennung („speckle tracking“) sowie die Dicke der Intima und Media in der A. carotis.	78,8% mit AS, 21,2% nr-axSpA. Keinen Unterschied in systolischem Druck, Diabetes, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus. LV-Funktion ähnlich mittels transthorakaler Echokardiographie, jedoch erhöhte Arteriosklerose gemessen durch die 2D-speckle tracking-Analyse (longitudinal 2,4% vs. 2,5%; zirkulär 2,2% vs. 2,9%, radial 8,6% vs. 10,9% Fall zu Kontroll-Gruppe). Gleichzeitig erhöhte Intima-Media-Dicke bei AS 0,78mm vs. 0,69mm, p<0,001	Es bestätigte sich die erhöhte Intima-Media-Dicke der Karotiden bei AS Patienten. Unterschiede zeigten sich bei Patienten mit axSpA nur in der 2D-Mustererkennung.	3b
Dhakad et al. [121]	2015	100 Patienten mit AS aus einem rheumatologischen Zentrum Einschlusskriterien: 20-56 J. Ausschlusskriterien: Urogenitale Besonderheiten	100 gesunde Menschen	Sexuelle Dysfunktion und untere urologische Symptome bei männlichen AS-Patienten, Erhebung mittels Fragebogen zu erektiler Funktion, zum Urogenitaltrakt und Diurese und Angst und Depression	AS versus Kontrollen: Angst 78% vs. 3% Depression 66% vs. 3% untere urogenitale Symptome (Inkontinenz, verzögerte Blasenentleerung, Restharnempfinden) 29% vs. 6% erektile Dysfunktion 42% vs. 18% allgemeine sexuelle Zufriedenheit 40% vs. 16% sexuelles Verlangen 66% vs. 64%	In allen Komponenten hatten AS Patienten gegenüber Kontrollen eine höhere Beeinträchtigung	3b

Diekhoff et al. [231]	2017	110 Patienten aus der Sacroiliac Magnetic resonance Computed Tomography (SIMACT) Einschlusskriterien: <60 J., unklare Rückenschmerzen mit Verdacht auf SpA	18 Patienten in der Kontrollgruppe	Vergleich von konventionellem Röntgenbild, MRT und CT zur Detektion von chronisch strukturellen Läsionen am Sakroiliakalgelenke. Beurteilung von Erosion, Gelenkspalt und Sklerose	52% Männer und 48% Frauen. Bei 58 Patienten (53%) wurde eine axSpA (35 (21%) mit nr-axSpA, 23 (32%) mit AS) diagnostiziert. 31 Patienten durch Röntgen, 50 Patienten durch CT, 45 Patienten durch MRT als positiv diagnostiziert. Sensitivität für Erosionen 70,9% im CT und 88,2% im MRT, p=0,0023 Sensitivität der Veränderung des Gelenkspalts 80,9% im CT und 92,7% im MRT, p=0,0019 Sensitivität der Sklerose 86,4% im CT und 83,6% im MRT, p=0,6625 MRT sensitiver für Erosionen (79% vs. 42%, p=0,002)	MRT ist dem Röntgen im Vergleich zum CT überlegen in der Detektion struktureller Veränderungen am SI-Gelenk.	3b
Exarchou et al. [157]	2015	8600 Patienten mit AS aus dem schwedischen Patienten-Register (NPR)	40460 gesunden Menschen (GP), Alter und Geschlecht angepasst	Schätzung der Mortalität der AS Patienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung und der Prädiktoren des Todes in der AS Bevölkerung	Die Mortalität war bei AS Patienten (n=496) im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung (n=1533) erhöht. HR: 1.60 (95%CI, 1.44-1.77) HR für Männer: 1.53 (95%CI, 1.36-1.72) HR für Frauen: 1.83 (95%CI, 1.50-2.22) Prädiktoren des Todes in der AS Bevölkerung: Niedriges Bildungsniveau, Komorbiditäten, Frühere Hüft-TEP Operation	Die Mortalität war bei AS Patienten erhöht.	3b

Fongen et al. [342]	2013	149 Patienten mit AS Einschlusskriterien: ≤ 70 J., Wohnort <50 km vom Diakonhjemmet Krankenhaus in Oslo Ausschlusskriterium: Arthritis	133 gesunde Menschen zufällig aus dem nationalen Register für Einwohner	Vergleich der körperlichen Aktivität bei Patienten mit hoher und niedriger Krankheitsaktivität und Vergleich zur Kontrollgruppe anhand eines Fragebogens zur körperlichen Aktivität (International physical activity)- und der Erhebung des Energieverbrauchs (metabolische Äquivalente=MET-min)	Patienten mit hoher Krankheitsaktivität sind älter, haben ein niedrigeres Bildungsniveau und weniger körperlichen Aktivität ($p=0,01$) als Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität. HEPA 41% bei Patienten mit hoher -,61% bei niedriger Krankheitsaktivität, 49% in der Kontrollgruppe ($p=0,02$ hoch zu niedriger Krankheitsaktivität, $p=0,10$ niedrig zur Kontrollgruppe). Median MET/Woche 3,073 bei hoher-, 4,290 bei niedriger Krankheitsaktivität, 4,300 in der Kontrollgruppe ($p=<0,01$)	Patienten mit hoher Krankheitsaktivität haben einen niedrigeren wöchentlichen Energieverbrauch und erreichten seltener die empfohlene körperliche Aktivität gemessen am HEPA	3b
Haroon et al. [128]	2015	21473 Patienten mit AS Einschlusskriterien >15 J. Ausschlusskriterien: KHK, vorbekannte zerebrovaskuläre Krankheit	86606 gesunde Menschen	Risiko einer kardiovaskulären und zerebrovaskulären Mortalität bei AS.	Durchschnittsalter in AS 45,66 Jahre, 53% männlich Art. Hypertonie, chr. Niereninsuffizienz und Krebs häufiger in AS 23,2%, 1,7% und 29,5% vs. 17,8%, 0,7% und 20,9%. HR für vaskuläres Todesereignis in AS 1,36 (95% CI 1,13-1,65). Patienten mit AS 60% erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Mortalität HR 1,60 (95% CI 1,17-2,2) und 35% erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität HR 1,35 (95% CI 1,07-1,70) Risikofaktoren für erhöhte Mortalität in AS: HR für Männer vs. Frauen 1,82 (95% CI 1,33-2,48, $p<0,001$), Demenz HR 2,62	AS ist mit einer erhöhten vaskulären Mortalität vergesellschaftet. Signifikante Risikofaktoren: männlich, niedriges Gehalt, Demenz, Niereninsuffizienz, periphere Gefäßkrankheit. Der Gebrauch von NSAID und Statinen führt zur Reduktion der Mortalität	3b

					(95% CI 1,32-5,23, p=0,006) und periphere vaskuläre Krankheit HR 6,79 (95% CI 2,45-18,84, p<0,001) Reduktion der Mortalität bei Gebrauch von NSAID HR 0,1 (95% CI 0,-0,61, p=0,01) und Statinen HR 0,25 (95% CI 0,13-0,51, p<0,001)		
Hmamouchi et al. [118]	2016	700 Patienten aus der DESIR-Kohorte	Französische Bevölkerung durch die French Nutrition and Health Survey Einschlusskriterium: 30-54 Jahre keine Angabe der genauen Anzahl der Patienten	Evaluierung des Vitamin-D-Status bei Patienten mit entzündlichem Rückenschmerzen mit Verdacht auf axiale Spondyloarthritis und Korrelation zwischen Vitamin D und Krankheitsaktivität	Beobachtungszeitraum 2 Jahre Vitamin D Mangel (<50nmol/l) bei 51% der Patienten vs. 41% in der Kontrollgruppe, schwerer Mangel (<25nmol/l) bei 11,7% der Patienten vs. 5% in der Kontrollgruppe. Vitamin D-Mangel ist assoziiert mit Sakroiliitis OR 1,51 (1,03-2,23, P=0,03), höherem ASDAS OR 1,63 (1,07-2,48, p=0,02) und erhöhtem BASDAI OR 1,46 (1,04-2,07, p=0,03) Vitamin D-Mangel assoziiert mit Adipositas OR 1,65 (1,05-2,61; p=0,03), geringem HDL OR 1,71 (1,14-2,55, p=0,01) und metabolischem Syndrom OR 2,20 (1,04-4,64, p=0,03)	Vitamin D-Mangel ist mit einer hohen Krankheitsaktivität und einer Adipositas, assoziiert	3b
Hu et al. [245]	2016	423 Patienten aus der chinesischen Kohorte, eingeteilt in Kohorte A (297 AS Patienten)	Kohorte C mit 147 Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen (NSBP) und 77	Untersuchung MRT-spezifischer Charakteristika mit Fokus auf Fettmetaplasie im SIG, Score System SpA Research Consortium of	234 AS Patienten (78,8%), 14 nr-axSpA Patienten (11,1%) und 4 NSBP Patienten (1,8%) wiesen eine Fettmetaplasie auf. (p<0,01). Follow-Up bei 157 Patienten mit axSpA zeigte keine	Fettmetaplasie im SIG ist ein spezifisches Zeichen für axSpA, jedoch nur wenig sensitiv auch im Langzeitverlauf	3a

		und Kohorte B (126 nr-axSpA Patienten)	gesunden Patienten als Kontrollgruppe	Canada Kriterien (SPARCC) 0-20	wesentliche Veränderung der Fettmetaplasie		
Jakobsso n et al. [553]	2015	388 Schwangerschaf ten in 301 Patienten mit AS aus der schwedischen „National Patient Register and Medical Birth Register“ Ausschlusskriteri um: Zwillinge, SLE	1082 Schwangersch aften bei 698 Frauen aus der Bevölkerung	Einfluss der AS auf die Schwangerschaft und Geburt. Beurteilung der Präeklampsie, Frühgeburt, Apgar-Score, Größe des Säuglings, Geburtsablauf	Frauen mit AS älter (≥35J. 31,4% vs. 15,6%), Sie haben häufiger Komorbiditäten: Entzündliche Darmerkrankung 6,0% vs. 0,8%, Psoriasis 4,0% vs. 0,4%, Nierenerkrankungen 3,0% vs. 0,6%, arterielle Hypertonie 3,9% vs. 2,1%, Diabetes 3,1% vs. 1,0%. Notfall- und elektiver Kaiserschnitt in 16,5% und 9,8% in der Fallgruppe zu 6,5% und 6,9% in der Kontrollgruppe OR 3,00 (95% CI 2,01-4,46) und 1,66 (95%CI 1,09-2,54) Bei AS häufiger Frühgeburten 9,0% vs. 4,9% und Säuglinge kleiner für ihr Alter 3,1% vs. 1,5%. OR 1,92 (95%CI 1,17- 3,15) und 2,12 (95%CI 1,00- 4,50). Häufiger Präeklampsie 17% vs. 9%	Sowohl Krankheitsschwere als auch Komorbiditäten haben einen Einfluss auf die Schwangerschaft und Ausgang der Geburt	3a
Jakobsen et al. [116]	2014	8572 Patienten mit AS aus der schwedischen Datenbank. Einschlusskriteri en: >16 J.	39693 gesunde Menschen	Prävalenz und Risikofaktoren von Nephrolithiasis (NL) in AS	NL zu Beginn: 134/8572 (1,6%) in AS, 273/39693 (0,7%) in der Kontrollgruppe Inzidenzrate 2,1/1000 Personenjahre (95% CI 1,9-2,3),	Patienten mit AS haben ein signifikant erhöhtes Risiko für Nephrolithiasis. Risikofaktoren: Nephrolithiasis in der Vorgeschichte,	3b

		Ausschlusskriterien: SLE, juvenile Arthritis			5,1/1000 Personenjahre (95% CI 4,5-5,8) HR NL AS zur Kontrollgruppe 2,4 (95% CI 2,1-2,9) Risikofaktoren NL: TNFi-Therapie HR 1,6 (95% CI 1,2-2,1), CED 2,3 (95% CI 1,7-3,3), Vorgeschichte NL 16,4 (95% CI 11,5-23,4)	entzündliche Darmerkrankung, TNFi-Therapie	
Klemz et al. [329]	2016	57 AS-Patienten aus einer brasilianischen rheumatologischen Klinik Ausschlusskriterien: Synkope, Arrhythmie, Fibromyalgie, Hüftprothesen, und weitere Komorbiditäten	231 gesunde Kontrollen (Nichtraucher, keine relevanten Erkrankungen oder Medikamente. Angepasst an Alter, Geschlecht und BMI.	Relevanz einer Prüfung des Gesundheitszustands vor Einleitung einer Physiotherapie bei kardiovaskulär asymptomatischen Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen, dargestellt werden in dem Artikel nur die Ergebnisse der AS Patienten	AS mit höhere Wahrscheinlichkeit für pathologisches Testergebnis OR 4,31 (95% CI 1,17-15,8, p=0,028), alle 10 Jahre Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 13% für ein pathologisches Testergebnis.	Höhere Prävalenz an pathologischen Testergebnissen in asymptomatischen Patienten.	3a
Lee et al. [218]	2015	102 Patienten mit AS	50 gesunde Menschen Ausschlusskriterium: >60J., neurologische und psychiatrische Erkrankungen, orthopädische	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen zervikalen Röntgenaufnahme und gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQOL)	C2-C7 SVA (Strecke zwischen C2 und C7) in AS 16,0 cm vs. Kontrolle 4,5cm p<0,001 C2-C7-Lordose 10,9cm vs. 12,3cm, p=0,5963. Korrelation zwischen C2-C7 SVA und C2-C7-Lordose r=0,485 Korrelation zwischen C2-C7-Lordose und VAS 0,48 und	Die Ergebnisse haben keine Aussagekraft für die Versorgung von Patienten mit AS in der rheumatologischen Routineversorgung	3b

			Vorerkrankungen.		BASDAI 0,33. Korrelation zwischen C2-C7 SVA und VAS 0,76 und BASDAI 0,30		
Li et al. [120]	2012	314 chinesische AS-Patienten	102 gesunde Menschen Ausschlusskriterien: maligne Erkrankungen, Fibromyalgie, systemische Erkrankungen, Infektionen, chronische Erkrankungen	Evaluierung von Schlafstörung und deren Zusammenhang zu demographischen Variablen, Schmerz, funktioneller Status, Depression und Ängste mittels unterschiedlicher Fragebögen, (Pittsburgh Sleep Quality Index“ PSQI)	Prävalenz von reduzierte Schlafqualität 35,4% in AS vs. 22,9% in der Kontrollgruppe, PSQI durchschnittlich bei 6,62 vs. 5,5 PSQI in AS höher, davon Schlaflatenz 0,98 vs. 0,69, Schlafdauer 0,68 vs. 1,29 Bei einem PSQI>7 zeigen sich u.a. höhere Werte für BASDAI und Morgensteifigkeit	Schlafstörungen sind häufiger bei AS Patienten. Die häufigsten Gründe für eine Schlafstörung sind nächtliche Schmerzen und Komorbiditäten.	3b
Lu et al, [562]	2017	3462 taiwanesischen Patienten mit AS Ausschlusskriterien: Diagnose der AS zwischen 1996 und 1999	17310 gesunde Menschen Ausschlusskriterien: Alter <20 und >80 Jahre	Untersuchung des Risikos einer symptomatischen Arthrose und Arthrose-bezogene Operation, einschließlich der Hüftgelenksendoprothese (TEP) und Knie-TEP) bei Patienten mit AS.	Männliche Patienten mit AS Arthrose-Angepasste Inzidenzrate Ratio (IRR): 1.43 (95%CI, 1.28-1.59) Hüft-TEP-adjusted IRR: 12.59 (95%CI, 5.54-28.58) Knie-TEP-adjusted IRR: 1.89 (95%CI, 1.04-3.41) Altersgruppe 20-39 Jahre: Hüft-TEP-adjusted IRR: 27.66 (95%CI, 6.13-124.81) Altersgruppe 40-80 Jahre: Hüft-TEP-adjusted IRR: 3.84 (95%CI, 2.00-7.36)	Männlichen Patienten mit AS haben ein signifikant höheres Risiko Arthrose zu entwickeln und eine Hüft- oder Knie TEP zu erhalten. Junge Patienten mit AS haben auch ein signifikant höheres Risiko Hüft-TEP zu bekommen.	3b

Maas et al. [123]	2016	461 Patienten mit axSpA aus der niederländischen Groningen Leeuwarden Axial SpA (GLAS)-Kohorte mit axSpA	137 gesunde Personen aus der niederländischen LifeLines-Kohorte Einschlusskriterium: >18J., BMI Datenbank von niederländischen Einwohnern zur Größe und Gewicht	Prävalenz von Übergewicht bei Patienten mit axSpA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Analyse der Korrelation von BMI und Outcome in axSpA	Vergleich axSpA und Kontrollen: Übergewicht 37% vs. 43%, Adipositas 22% vs 15%. Mittlerer BMI 26,5 vs. 26,1kg/m ² . Vergleich adipösen zu übergewichtigen und normalgewichtigen Patienten: Übergewichtige und adipöse Patienten mit axSpA waren älter, hatten eine längere Krankheitsdauer und mehr Komorbiditäten, vor allem Hypertonie, im Vergleich zu normalgewichtigen axSpA Patienten	Adipositas ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert.	3b
Meesters et al. [119]	2014	1738 Patienten mit AS aus der schwedischen Datenbank Einschlusskriterium: ≥ 20 J.	967012 gesunde Menschen in der Kontrollgruppe	Prävalenz von Depressionen in AS	10% in AS entwickeln Depression im Vergleich zu 6% in der Kontrollgruppe Rate an Depressionen Ratio bei Frauen 1,81 (95% CI 1,44-2,24) und Männern 1,49 (95% CI 1,20-1,89)	Die Rate an diagnostizierter Depression ist 80% bei Frauen und 50% bei Männern in AS höher verglichen zur Kontrollgruppe	3b
Molto et al. [169]	2013	1210 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen von 384 zufällig ausgewählten französischen Rheumatologen.	785 (63,9%) Patienten SpA mit 760 Patienten mit mechanischen Rückenschmerzen und 25 Patienten mit anderen	Evaluierung der ASAS Klassifikationskriterien für axiale SpA	Sensitivität 0,76 und Spezifität für 0.94. Sakroiliitis (Röntgen oder MRT) bzw Uveitis in der Vorgeschichte trugen am meisten zur Klassifikation bei	ASAS Klassifikationskriterien zeigen eine hohe Sensitivität und Spezifität.	3b

		425 Patienten (35,1%) mit SpA, davon 304 Patienten mit AS	Wirbelsäulenerkrankungen				
Oza et al,	2017	1430 Patienten mit AS aus der britischen Datenbank, die eine Therapie mit Statin begonnen haben.	1430 Patienten mit AS aus der britischen Datenbank, ohne Statin-Therapie	Untersuchung des potenziellen Überlebensvorteils der Statin-Nutzung bei Patienten mit AS.	Die Statin-Initiatoren haben ein 43% höheres Risiko der Mortalität im Vergleich zu den Nicht-Initiatoren: HR=1.43; (95% CI 1.12-1.84) Nach Score Matching AS- Statin Initiatoren: 96 Todesfälle, in 5,3 Jahren Nicht-Initiatoren: 134 Todesfälle, in 5,1 Jahren Mortalitätsrate Statin-Initiatoren: 16,5 pro 1000 pack years Nicht-Initiatoren: 23,8 pro 1000 pack years HR 0.63 (95% CI 0.46-0.85)	Die Einleitung einer Therapie mit Statin ist mit einem deutlich geringeren Sterberisiko bei Patienten mit AS.	3b

Prieto-Alhambra et al. [48]	2014	124.655 Patienten mit AS von der Danish Health Registries	373.962 gesunde Menschen aus der Danish Health Registries	Assoziation zwischen AS und atraumatischen Frakturen	139/124.655 (0,11%) mit Frakturen in AS, verglichen zur 271/373.962 (0,07%) in der Kontrollgruppe. Frakturen allgemein OR 1,54 (95%CI 1,26-1,89), Frakturen der Wirbelsäule 5,42 (95% CI 2,50-11,70) und Frakturen anderer Gelenke 1,39 (95% CI 1,12-1,73). Allgemeine Frakturen ohne Einnahme von NSAID OR 0,56 (95% CI 0,28-1,11) und mit Einnahme von NSAID OR 1,27 (95% CI 1,01-1,59)	Patienten mit AS haben ein fünffach erhöhtes Risiko für Frakturen der Wirbelsäule und 35% erhöhtes Risiko für Frakturen anderer Gelenke. Fraktur-Risiko bei AS-Patienten ohne NSAID-Einnahme geringer.	3b
Robinson et al. [84]	2015	1711 Patienten mit AS und akuter anterioren Uveitis (AAU), 2339 Patienten mit AS ohne AAU. zusätzlich 238 Patienten mit AAU mit klarem Status für AS	10.000 gesunde Menschen aus der British Birth Cohort und der UK National Blood Transfusion Service	Genotypisierung zur Abklärung der genetischen Assoziation einer akuten anterioren Uveitis bei AS	HLA-B27 86,7% positiv in AS und AAU. 3 non-MHC loci (IL23R, intergenic region 2p15, ERAP1) waren positiv mit AAU assoziiert, Assoziation HLA B27 und AS mit AAU vs. AS ohne AAU OR 1,4 (95% CI 1,2-1,5). Vergleich AAU vs. Kontrollgruppe bestand eine starke Assoziation zu HLA B27 OR 16,8 (95% CI 15,0-18,7)	Starke Assoziation von Uveitis zu HLA B27. Überlappende Genloci zwischen AS und AAU.	3b

Shin et al. [64]	2014	107 Patienten mit AS aus einer orthopädischen Klinik Ausschlusskriterien: >60 J., neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, orthopädische Vorerkrankungen an der Wirbelsäule und unterer Extremität.	40 gesunde Menschen	Zusammenhang zwischen Messparametern der Wirbelsäule und des Beckens sowie der Lebensqualität. Parameter beinhalten: sakraler Winkel, Beckenkipfung, thorakale Kyphose, lumbale Lordose, Sagittal-vertikale Achse	AS zu Kontrolle: Sagittal-vertikale Achse 27,5 vs. -12,6, p<0,001; sakraler Winkel 23,5 vs. 35,5, p<0,001 Beckenkipfung 20,0 vs. 13,5, p<0,001; lumbale Lordose 28,0 vs. 39,3, p<0,001; thorakale Kyphose 37,6 vs. 38,4, p=0,7391. Korrelation Sagittal-vertikale Achse zu VAS r=0,453, zu BASDAI r=0,377, Korrelation lumbale Lordose zu VAS r=-0,417, zu BASDAI r=-0,329	Die Vermessung der Wirbelsäule zeigte signifikante Unterschiede zwischen AS Patienten und Kontrollen.	3b
Solmaz et al. [27]	2014	274 Patienten mit der Diagnose einer axSpA	50 Patienten mit mechanischen Rückenschmerzen > 3 Monate. (MBP) Ausschlusskriterium: positive Familienanamnese für SpA	Vergleich der Kriterien für entzündlichen Rückenschmerz von Calin, Berlin und ASAS	Männliche Patienten sind häufiger in der AS Gruppe (68,6%) als in nr-axSpA (29,6%) oder MBP (37,5%) Calin-Kriterien -Sensitivität 91,2%, Spezifität 50% Berlin-Kriterien-Sensitivität 75,8%, Spezifität 82,4% ASAS-Kriterien-Sensitivität 74,7%, Spezifität 72,9%	Calin-Kriterien hohe Sensitivität, Berlin-Kriterien hohe Spezifität. ASAS-Kriterien waren genauso gut, jedoch nicht überlegen. Von den einzelnen Komponenten der Kriterien hatte „Besserung durch Bewegung“ sowie „Gesäßschmerzen“ die höchste Aussagekraft	3b

Wang D et al. [45]	2017	333 chinesische Patienten mit AS aus der rheumatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Shantou	106 gesunde Menschen als Kontrollgruppe	Zusammenhang zwischen Knochenmarksödem im MRT und Knochendichte (DEXA Methode) bei Patienten mit AS	273 Männer, 60 Frauen, mittleres Alter der Patienten 28.5 (10.6) Jahre. Erniedrigte Knochendichte, Osteopenie und Osteoporose in AS 19,8%; 62,8%; 5,7% vs. 4,7%; 33,0%; 0%, p=0,000 Erhöhtes Risiko für erniedrigte Knochendichte: Männlich OR 3,87 (95% CI 1,21-7,36), erhöhtes ASDAS-CRP OR 2,83 (95% CI 1,36-4,76), Knochenmarködem im MRT Sakroiliakgelenk OR 2,83 (95% CI 1,77-6,23) und höhergradige Sakroiliitis OR 2,93 (95% CI 1,82-4,45). Knochendichte bei Patienten mit Knochenmarködem 12,1% vs. ohne Knochenmarködem 1,3% p=0,021	In der Studie waren überwiegend junge männliche Patienten eingeschlossen worden.	3b
Weber et al. [30]	2012	122 SpA-Patienten (95 mit AS und 27 mit nr-SpA) aus einer schweizerischen rheumatologischen Klinik Ausschlusskriterien: vorangegangene oder laufende Biologikatherapie	75 gesunde Menschen; Mitarbeiter der rheumatologischen Klinik	Entzündliche Beteiligung der Brustwand mittels MRT und Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)	26% der Patienten haben Schmerzen der Brustwand. Osteitis, Erosion und Fettmetaplasie in 44,3%, 34,4% und 27%. vs. 9,3%, 12% und 5,3% in der Kontrollgruppe. Alle Läsionen häufiger bei AS als nr-SpA (Osteitis 49,5% vs. 25,9%, Erosionen 36,8% vs. 25,9%, Fettmetaplasie 33,7% vs. 3,7%. Keine Korrelation zwischen druckschmerzhaften Punkten an der Brustwand und Knochenmarködem (Cohen κ - 0.10 – 0.33)	Die Beteiligung der vorderen Thorax Apertur ist häufig. . Entzündungszeichen im MRT bei der Hälfte der Patienten mit AS und einem Viertel der nr-axSpA-Patienten. Keine Korrelation zwischen klinischen und	3b

						radiologischen Ergebnissen.	
Weber et al. [247]	2013	157 Patienten mit Rückenschmerzen, <50 Jahren, Kohorte A: 69 Patienten mit Rückenschmerzen aus der Schweiz. Kohorte B: 88 Patienten mit Rückenschmerzen und akuter Uveitis aus Kanada Ausschlusskriterium Biologikatherapie.	20 gesunde Menschen zur Kontrolle.	Erstellung eines Referenzkriteriums für die Diagnose einer Spondylitis im MRT. Identifikation von Knochenmarködemen (KM Ödem) und Erosionen Definitive Diagnose einer SpA, wenn ≥ 3 von 4 MRT-Lesern die Diagnose einer SpA bestätigten und die Diagnosesicherheit auf einer NRS 0-10 mit ≥ 8 Punkten bewerteten. Definitiver Fallausschluss (d.h. non-SpA), wenn alle 4 Leser einig sind und < 4 Punkten	Kohorte A: 20 Patienten mit nr-axSpA, 10 AS Patienten, und 39 Patienten mit unspezifischem Kreuzschmerz. KM-Ödem in 80%, Erosion in 50% Kohorte B: 31 Patienten mit nr-axSpA, 24 AS Patienten, und 33 Patienten mit unspezifischem Kreuzschmerz. KM-Ödem in 39%, Erosion in 26% KM Ödem bei SpA Fällen vs non-SpA: 62,4% vs. 30% Erosion bei SpA Fällen vs non-SpA: 55,3% vs. 0% Schwellenwert: KM-Ödeme ≥ 2 und ≥ 1 für Erosionen in beiden Kohorten	Spondylitis bisher nur über Knochenmarködemen definiert. Die Kombination KM Ödem und Erosion erhöht die Sensitivität ohne Reduktion der Spezifität-	3a

Weber et al. [271]	2015	<p>130 Patienten mit Rückenschmerzen, <50 Jahren</p> <p>Kohorte A: 42 Patienten mit Rückenschmerzen aus der Schweiz.</p> <p>Kohorte B: 88 Patienten mit Rückenschmerzen und akuter Uveitis aus Kanada</p> <p>Ausschlusskriterien: Biologikatherapie</p>	20 gesunde Menschen zur Kontrolle.	Diagnostischen Wert einer MRT der Wirbelsäule, getrennt und kombiniert betrachtet mit MRT der SIG bei Patienten mit nr-axSpA	<p>Kohorte A: 19 Patienten mit nr-axSpA, 9 AS Patienten, und 14 Patienten mit unspezifischem Kreuzschmerz. KM-Ödem in 80%, Erosion in 50%</p> <p>Kohorte B: 31 Patienten mit nr-axSpA, 24 AS Patienten, und 33 Patienten mit unspezifischem Kreuzschmerz</p> <p>Patienten mit fehlenden Entzündungszeichen im SIG-MRT wurden aufgrund eines positiven MRTs der Wirbelsäule als SpA re-klassifiziert (Kohorte A 15,8% und Kohorte B 24,2%). Gleichzeitig wurden 26,8%/11,4% der Patienten mit unspezifischem Kreuzschmerz und 17,5% der gesunden Kontrollpatienten fälschlicherweise als SpA durch das kombinierte MRT klassifiziert.</p>	Die Anfertigung eines MRT der SIG in Kombination mit einem MRT der Wirbelsäule ist in der Erstdiagnose der Patienten mit axSpA nicht hilfreich.	3b
--------------------	------	--	------------------------------------	--	--	---	----

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

Tabelle 12: Evidenztabelle für sämtliche in der Leitlinie zitierte Kohortenstudien, Studiencharakteristika

Autor	Jahr	Populationen	Fokus/Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenz grad
Abawi [203]	2016	261 Patienten aus der SPACE-Kohorte. Einschlusskriterien: (Rückenschmerzen > 3 Monate, < 2Jahre, Manifestation < 45. Lj.). Population aus 5 rheumatologischen Kliniken in Europa	Evaluierung von 13 Überweisungsstrategien (u.a. Brandt, Braun, RADAR, MASTER), Modelle umfassen im Wesentlichen klinische Symptome, Daten der Bildgebung, HLA B 27 Status sowie gutes Ansprechen auf NSAID.	107/261 Patienten mit der Diagnose einer AxSpA. Die MASTER Strategie zeigte eine ausgeglichene Sensitivität/Spezifität mit der höchsten positiven LR (2,68). ASAS und Brand I waren am sensitivsten (98%), aber gleichzeitig niedrige Spezifität (18%, 11%).	Keine der Überweisungsstrategie kann uneingeschränkt empfohlen werden, da entweder zu zeitaufwendig oder zu kostenintensiv.	2a
Almodovar et al. [6]	2011	1316 AS-Patienten aus der Datenbank REGISPONSER, davon 20% familiäre AS.	Untersuchung des Phänotyps der familiären AS im Vergleich zur sporadischen AS	Unterschiede in den Parametern zwischen familiär und sporadisch: weiblich (35% vs. 22%, p=0.0001), Durchschnittsalter bei Manifestation (25 vs. 27 J., p=0.004), Krankheitsdauer (23 vs. 21 J., p=0.015), Uveitis (28% vs. 19%, p=0.002), Hüftprothesen (6,6% vs. 3,1%), HLA B27 (93% vs. 83%, p=0.001), VAS (5 vs. 4,4cm, p=0.008), BASDAI (4,4cm vs. 4,0cm, p=0.036) und Ansprechen auf NSAID (82% vs. 74%,p=0.005)	Patienten mit familiärer Disposition erkranken in jüngeren Jahren und weisen einen niedrigeren BASDAI Wert auf.	2b

Bakker [172]	2016	354 Patienten aus der SPACE-Kohorte, Einschlusskriterien: (Rückenschmerzen > 3 Monate, < 2Jahre, Manifestation < 45. Lj.). Population aus 5 rheumatologischen Kliniken in Europa	Analyse, ob HLA B27 und Bildgebung des Sakroiliakgelenks notwendig sind bei Patienten mit ≤ 1 SpA Kriterium.	133 Patienten (37,5%) zeigten 0 (38=28,6%) oder 1 SpA-Kriterium (95=71,4%) nach Anamnese, körperliche Untersuchung und Messung von Entzündungsparametern. Bei 18,4% (mit 0 SpA-Kriterien) und 17,9% Patienten (17 mit 1 SpA-Kriterium) diagnostizierte man eine axSpA nach weiteren Untersuchungen (HLA B27 und Bildgebung des Sakroiliakgelenks). 18,4% bei 0 SpA-Kriterien und 23,2% bei 1 SpA-Kriterium waren HLA B27 positiv. Sakroiliitis in 7,9% im Röntgen, 21,1% im MRT ohne SpA-Kriterien, 7,4% im Röntgen, 19% im MRT mit 1 SpA-Kriterium. 123/133 waren radiologisch negativ, 19 davon waren nach MRT wahrscheinlich mit axSpA diagnostiziert worden.	Bei Patienten mit ≤ 1 SpA-Kriterium kann eine axSpA nicht ohne Bildgebung des SIG und/oder HLA B27 ausgeschlossen werden.	2a
Bedaiwi et al. [148]	2015	681 Patienten, davon 615 mit AS (90,3%) und 66 mit nr-axSpA (9,7%)	Prävalenz von Fatigue und die Wirkung von TNFi auf das Ausmaß der Fatigue. Fatigue wurde mit dem Fatigue severity Score (FSS) und BASDAI Frage 1 (BASDAI Q1) erfasst. Schwere Fatigue ist definiert als FSS ≥ 4 oder BASDAI Q1 ≥ 5	Patienten mit AS und nr-axSpA litten gleich häufig unter einer schweren Fatigue (67,2 versus (68,2%). Anzahl an Patienten mit schwerer Fatigue reduzierte sich unter einer TNFi-Therapie signifikant ($r = 87.8\%$ vs. 72.7%, $p < 0,0001$). Die FSS und BASDAI Scores reduzierten sich unter einer TNFi-Therapie ebenfalls signifikant (FSS 6,3 vs. 5,8 $p = 0,04$ und BASDAI 7 vs. 5, $p < 0,0001$). In der Kohorte korrelierte die schwere Fatigue mit einer höheren Krankheitsaktivität.	Trotz einer suffizienten Reduktion der Krankheitsaktivität, litten fast $\frac{3}{4}$ der Patienten weiterhin unter einer schweren Fatigue.	2b
Bethi et al. [33]	2012	411 Patienten mit AS (mittlere Dauer: 17,6 Jahre) in dem Zeitraum 2002-2011	Analyse der Assoziationen zwischen BASFI (bzw Health Assessment Questionnaire, modifiziert	HWS-Rotation, Thoraxexkursion, laterale thorakolumbale Flexion, Hüftbewegung, Tender Joint Count und Tender Enthesitis Count waren sowohl	Periphere Beteiligung beeinflusst die selbstberichtete Funktionsfähigkeit	2b

			für SpA) und Funktionseinschränkung aufgrund von peripheren Beteiligung	mit BASFI als auch HAQ-S stark assoziiert Periphere Beteiligung war mit HAQ-S stark assoziiert.		
Bianchi et al. [144]	2014	1492 Patienten aus dem Brazilian Registry in Spondyloarthritis (RBE).	Assoziation der Müdigkeit in Bezug auf klinische Charakteristika, Müdigkeit durch BASDAI Frage 1 erfasst	BASDAI Fatigue Score war $4,2 \pm 2.99$. Fatigue war höher bei Frauen, bei axialer und peripherer Beteiligung und bei Patienten, die keine regelmäßigen Übungen durchführten. Ein höherer Score ist mit entzündlichem Rückenschmerz, Gesäßschmerzen, zervikale Schmerzen und Hüftbeteiligung assoziiert. Keinen Einfluss hatten: Enthesitis, Daktylitis, Arthritis, Uveitis, entzündliche Darmerkrankung, Psoriasis, Urethritis, familiäre Disposition und HLA B27-Positivität	Fatigue ist die 3. häufigste Beschwerde nach Schmerzen und Steifigkeit.	2b
Briot et al. [46]	2016	265 Patienten aus der französischen DESIR-Kohorte mit BMD Messungen bei Baseline und nach 2 Jahren Niedriges BMD war definiert bei einem Z score ≤ 2 (mindestens einseitig) und signifikanter Knochenverlust bei einer Abnahme des BMD-Wertes von ≥ 0.03 g/cm ²	Bewertung der 2 Jahren BMD Änderungen und ihre Determinanten bei Patienten in der DESIR Kohorte	39 Patienten (14.7%) hatten einen niedrigen BMD-Wert bei Baseline; 112 Patienten (42.3%) hatten einen nach 2 Jahren signifikanten Knochenverlust. Unter TNF-Blocker Therapie (89 Patienten): Deutlicher Anstieg des BMD-Wertes an der LWS: 3.2% (S.D. 8.0) Kein signifikanter Unterschied des BMD-Wertes an der Hüfte: 0.6% (S.D. 4.1), Parameter assoziiert mit signifikantem Knochenverlust: Baseline niedriges BMD: (OR) 0.25 (95% CI 0.11 - 0.60),	Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer weisen bereits bei Baseline eine erniedrigte Knochendichte auf. Eine TNF-Blocker Therapie erhöht die Knochendichte innerhalb von 2 Jahren	2a

				TNF-Blocker Therapie: OR 0.53 (95% CI 0.31 - 0.90) Dauer der TNF-Blocker Therapie: OR 0.97 (95% CI 0.95 -1.00)		
Burgos-Varga et al. [19]	2016	2517 Patienten mit chronischem Rückenschmerz in 51 rheumatologischen Kliniken in 19 Ländern der Welt Einschlusskriterien: ≥ 18 J., chronische Rückenschmerzen ≥ 3 Monate und mind. 4 von 5 Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes. Ausschlusskriterien: nicht-entzündlicher Rückenschmerz, Fibromyalgie, und weitere Komorbiditäten	Schätzung der nr-axSpA Prävalenz; Beschreibung der klinischen Symptome der nr-axSpA	974 Patienten (38,7%) erfüllten die Kriterien für entzündliche Rückenschmerzen. Davon erfüllen 29,1% (95%CI 26,2-32,1%) die Kriterien für nr-axSpA und 53,7% (95%CI 50,5-57,0%) die Kriterien für AS. Prävalenz von nr-axSpA am höchsten in Asien 36,5% (95%CI 31,6-41,3%), am niedrigsten in Afrika 16,0% (95%CI 11,0-21,0%) Prävalenz von nr-axSpA ähnlich zwischen den Geschlechtern 28,7% männlich vs. 29,8% weiblich. Durchschnittliche Verzögerung zwischen dem Auftreten von entzündlichem Rückenschmerz bis zur Diagnose einer nr-axSpA 5,2 J., bis zur Diagnose einer AS 6,5J.	CA. 1/3 der Patienten entzündlichen Rückenschmerzen erfüllen die ASAS-Kriterien für nr-axSpA.	2a
Canoui-Poitaine et al. [409]	2014	708 Patienten aus der französischen DESIR-Kohorte. Einschlusskriterium in die Kohorte: Entzündliche Rückenschmerzen, die max. seit 3 Jahren bestehen, und Symptome, die auf eine SpA hinweisen.	Beginn einer TNFi Therapie innerhalb des Beobachtungszeitraums wurde an Monat 6 und 12 erfasst, Fokus lag auf der Identifikation von Faktoren für einen frühen Beginn der TNFi Therapie.	166 (23.4%) Patienten erhielten TNFi innerhalb der ersten 12 Monate, davon 133 (18.8%) schon innerhalb der ersten 6 Monate. 120 der 166 Patienten (73.6%) erfüllten die ASAS-Klassifikationskriterien, 157 (94.6%) Patienten erfüllten mindestens 1 anderes Klassifikationskriterien-Set. 109 Patienten (65.6%) wiesen keine Sakroiliitis auf. Folgende Faktoren wurden für einen frühen Beginn einer Biologika-Therapie identifiziert: hohe Krankheitsaktivität mittels ASDAS: OR 1.6 (95%CI 1.25-2.03) und erhöhte	Bei ca. 1/4 der Patienten wurde innerhalb des ersten Jahres eine Therapie mit TNFi eingeleitet. Wie erwartet lagen bei diesen Patienten eine hohe Krankheitsaktivität sowie ein schwerer Verlauf mit extraspinaler Manifestation vor.	2a

				ärztliche Globalbeurteilung OR 1.37 (95%CI 1.21-1.54), hoher NSAR Bedarf (NSAIDs score >50) OR 1.88 (95% CI 1.24-2.87), laufende oder vergangene DMARD-Medikation OR 2.09 (95% CI 1.22-3.59), systemische Glukokortikoide OR 2.48 (95% CI 1.43-4.34) sowie milde bis schwere radiologische Hüftdeformität OR 9.43 (95%CI 2.11-42.09)		
Canoui-Poitrine et al. [81]	2012	902 Patienten von 202 französischen Rheumatologen mit AS (71%), PsA (18%) und andere SpA (11%)	Prävalenz von Uveitis in SpA mittels eines Fragebogen „EXTRA“ an zufällig ausgewählten Rheumatologen in Frankreich	76% der Patienten waren HLA-B27 positiv, 75% der Patienten hatten eine NSAR-Therapie, 45% Physiotherapie. 218 Patienten mit AS (34,1%) hatten eine Uveitis. Komplikationen traten bei 11.7% der Pateinten auf. Es konnten kein Zusammenhang zwischen Alter (46,3 vs. 44,7 J.), Geschlecht 59,6 vs. 62,0 männlich), BMI (24,9 vs. 25,2 kg/m2) und Uveitis festgestellt werden	Eine Uveitis tritt bei einem Drittel der Patienten mit AS auf.	2b
Castillo-Ortiz et al. [591]	2016	215 Patienten aus der OASIS Kohorte aus den Niederlanden, Frankreich und Belgien	1. Prävalenz und Inzidenz von Arbeitsunfähigkeit bei AS verglichen mit der Allgemeinbevölkerung 2. Reihenfolge der Faktoren, welche eine Arbeitsunfähigkeit begünstigen. Einschätzung alle 6 Monate innerhalb der ersten 2 Jahre, jedes Jahr bis zum vierten Jahr, dann alle 2 Jahre bis zum 12. Jahr.	Nach 12 Jahren waren 17/139 (12,2%) (teilweise) arbeitsunfähig, 14/139 (10,1%) arbeiten Teilzeit, 18/139 (12,9%) sind berentet, 89/139 (64,0%) arbeiten Vollzeit, bei 3/139 (2,2%) gab es andere Gründe. Patienten mit AS haben eine höhere Wahrscheinlichkeit arbeitsunfähig zu werden als die Probanden aus der Allgemeinbevölkerung (5,6fach höher für Männer, 6,4fach höher für Frauen) Unterschiede erklären sich zum Teil durch die Unterstützung, die das Sozialsystem in Frankreich und den Niederlanden gewährt.	Das Risiko erwerbsunfähig zu werden ist bei AS 3x höher verglichen zur Allgemeinbevölkerung. Die Gründe für einen Anstieg der Arbeitsunfähigkeit innerhalb der 12 Jahre sind: Uveitis, entzündliche Darmerkrankung, Alter und reduzierte physische Funktionsfähigkeit,	2b

Chen et al. [7] “	2012	546 Patienten mit AS	Vergleich von klinischem, funktionalem und radiologischem Outcome zwischen juvenile-onset, adult-onset und late-onset AS	67 Patienten (12,3%) mit juvenile-onset <16J., 460 (84,2%) mit adult-onset 16-40J. und 19 (3,5%) mit late-onset SpA. Periphere Arthritis häufiger bei juvenile-onset, stattdessen haben Jüngere seltener Rückenschmerzen bei Diagnosestellung. Uveitis häufiger bei late-onset SpA. Hüftbeteiligung und Ausmaß der Sakroiliitis war am ausgeprägtesten bei der juvenile-onset SpA.	Juvenile-onset ist mit dem schlechtesten Outcome verbunden.	2b
Ciurea et al. [429]	2013	1,070 Patienten aus der Schweizer Qualitätsmanagement-Kohorte (SCQM-Kohorte). Einschlusskriterium in die Kohorte: alle Patienten, die die ASAS-Klassifikationskriterien für axSpA erfüllen	Evaluation der Baseline Charakteristika der Patienten mit AS (n=838) und der Patienten mit nr-axSpA (n=232), Fokus auf Wirksamkeit einer neueingeleiteten Therapie mit TNF-Blocker	Eine TNF-Blocker Therapie wurde bei 363 Patienten mit AS und bei 102 Patienten mit nr-axSpA eingeleitet, bevorzugt bei denen mit Sakroiliitis in MRT, peripheren Arthritis, erhöhtem CRP-Wert, hohem ASDAS und hohem BASDAI ASAS40 in Jahr 1 war höher bei Patienten mit AS im Vergleich zu Patienten mit nr-axSpA (48.1% versus 29.6%, OR 2.2, 95%CI 1.12–4.46) Der Unterschied war kleiner bei der Subgruppe mit erhöhtem CRP-Wert (51.6% AS versus 38.5% nr-axSpA, OR 1.7, 95%CI 0.68–4.48)	Die Wirksamkeit einer TNF-Blocker Therapie ist vergleichbar, wenn vergleichbare Ausgangsbedingungen (wie erhöhtes CRP) vorliegen, die Wirksamkeit einer TNF-Blocker Therapie ist bei Patienten mit nr-axSpA geringer, wenn auf Gruppenebene verglichen wird.	2b

Ciurea et al. [524]	2016	632 Patienten mit axSpA, die eine zweite TNF-Blocker Therapie bekommen, aus der Schweizer Qualitätsmanagement-Kohorte (SCQM-Kohorte).	Wirksamkeit der TNF-Blocker Therapie nach einem Jahr, sowie drug survival, verglichen zwischen den Subgruppen (Absetzen der ersten TNF-Blocker Therapie aufgrund von Versagen (primär oder sekundär), unerwünschten Ereignissen, oder aus anderen Gründen)	Mittlere Therapiedauer mit einem zweiten TNF-Blocker: 1.06 Jahre (95 %CI, 0.75 – 1.96) nach primären Versagen (PLR) 3.76 Jahre (95 %CI 3.12 – 4.28) nach sekundärem Versagen (SLR) Moderate Krankheitsaktivität (ASDAS-ESR<2,1) in 12 Monaten: 11% nach PLR 39% nach SLR 26% nach Absetzen wegen unerwünschten Ereignissen ASDAS-ESR inaktive Krankheit 4 % nach PLR 22% nach SLR	Die Wirksamkeit einer zweiten TNF-Blocker Therapie bei Patienten mit axSpA ist erheblich beeinträchtigt nach einem primären Versagen verglichen mit dem sekundären Versagen	2b
Ciurea [502]	2015	2973 Patienten aus der Schweizer Qualitätsmanagement-Kohorte (SCQM-Kohorte). Einschlusskriterium in die Kohorte: alle Patienten, die die ASAS-Klassifikationskriterien für axSpA erfüllen.	Untersuchung der Assoziation zwischen Nikotinkonsum und Effektivität einer TNFi Therapie.	Bei 698 Patienten lagen Angaben zur Raucheranamnese vor (Raucher 38%, Nichtraucher 38% und Exraucher 24%). Raucher mit erhöhten CRP-Werten zeigten eine um 0.75 BASDAI Punkten geringere Reduktion der Krankheitsaktivität verglichen mit Nichtrauchern (ASDAS um 0.69 Punkte geringer).	Signifikant geringere Reduktion unter Rauchern für BASDAI und ASDAS bei einer Therapie mit TNFi; keinen signifikanten Unterschied zwischen Nichtrauchern und Exrauchern. 86 Patienten ausgeschlossen zum Follow-Up nach 1 Jahr	2b
Corli et al. [430]	2015	361 Patienten mit nr-axSpA (98) oder AS (263), bisher TNFi-naiv	Beobachtung der Charakteristika unter einer TNFi-Therapie. Therapieerfolg und Wirksamkeit mit TNFi bei nr-axSpA und AS nach 12 Monaten	BASDAI 20 und 50 nach 3 Monaten bei nr-axSpA und AS gleichwertig (64% in AS, 63%), 84 Patienten beendeten die TNFi-Therapie, davon 11% bei Nebenwirkungen, 9% bei Wirkungslosigkeit, bei 255 Patienten (75%) der Patienten wurde der erste TNFi über 12 Monate hinausgegeben.	In Bezug auf die Wirksamkeit der TNFi kein Unterschied zwischen nr-axSpA und AS Patienten in dieser Kohorte,	2b

				156/361 Patienten wechselten zu einem 2. TNFi.		
Dau et al. [122]	2018	706 Patienten mit AS aus Prospective Study of Outcomes in AS (PSOAS) Kohorte	Beschreibung der klinischen Charakteristika bei Patienten mit AS, die ein Opioiden einnehmen.	<p>Chronischer Opioid-Benutzer (tägliche Einnahme für mindestens 6 Monate) bei n=67 (9,5%) Patienten: BASDAI: OR 5.5 (95%CI 4.0–6.6) BASFI OR 50.7 (95%CI 33.6–70.0) CES-D baseline score (Depression): OR 15.0 (95%CI 9.0–19.0) CRP OR 0.5 (95%CI 0.2–0.8)</p> <p>Intermittierender Opioid-Benutzer, n=153 (21,7%) BASDAI, OR 4.4 (95%CI 2.2–6.3) BASFI, OR 36.0 (95%CI 14.0–55.5) CES-D baseline score (Depression): OR 13.0 (95%CI 6.0–21.0) CRP, OR 0.4 (95%CI 0.2–1.0)</p> <p>Nicht Opioid-Benutzer, n=486 (68,8%) BASDAI, OR 2.4 (95%CI 1.3–4.2) BASFI: OR 16.0 (95%CI 5.7– 32.7) CES-D baseline score (Depression): OR 7.0 (95%CI 3.0–14.0) CRP, OR 0.4 (95%CI 0.2–0,9)</p>	Die Verwendung von Opioiden war eher mit subjektiven (Depression, BASDAI, BASFI) als mit objektiven (CRP) Parametern assoziiert.	2b
Dean et al. [180]	2016	1.469.688 Patienten aus einer schottischen Datenbank der Primärversorgung (PCCIUR) 1700 Patienten aus der schottischen Scotland Registry for AS (SIRAS) für die	Prävalenz von SpA und Evaluierung des Anteils, der in der Rheumatologie behandelt wird	<p>Prävalenz von AS in der Primärversorgung liegt bei 13,4/10000 Personen (95% CI 12,8-14,0) und 4,7/10000 Personen (95% CI 4,5-4,9) in der Rheumatologie.</p> <p>35% der Patienten mit AS werden von einem Rheumatologen behandelt. Patienten in der Sekundär-Versorgung waren insgesamt jünger und auch bei der Diagnosestellung jünger (51J. vs. 62J. und 35J. vs. 38J., beide p<0,001).</p>	1/3 der AS-Patienten werden fachspezifisch betreut. Meist sind dies Patienten mit einem komplizierten Verlauf (Uveitis, Psoriasis)	2b

		sekundäre Versorgung Einschlusskriterien: AS, >15J.		In der Sekundärversorgung hatten die Patienten häufiger Uveitis (34% vs. 22%), entzündlichen Rückenschmerz (12% vs. 6%) und Psoriasis (14% vs. 6%), alle p<0,001		
deBruin et al. [229]	2015	274 Patienten mit chronischem Rückenschmerz (≥3 Monate, ≤2 Jahre, Beginn <45. LJ) 274 Patienten aus der SPACE-Kohorte. Einschlusskriterien: (Rückenschmerzen > 3 Monate, < 2Jahre, Manifestation < 45. Lj.). MRT der gesamten WS und Rö-HWS und LWS	Prävalenz der degenerativen Veränderungen an der Wirbelsäule (DCs) (in Rö- und MRT-Aufnahme) von jungen Patienten mit Rückenschmerzen, ohne ax-SpA (n=25), mit möglicher ax-SpA (n=134) und mit axSpA (n=115)	245 (89%) Patienten hatten DCs in MRT: 21/25 (84%) no-axSpA, 121/134 (90%) poss-axSpA, 103/115 (90%) axSpA (1-29 Läsionen (median 5.5)), 121 (44%) Patienten hatten DCs in Rö-Aufnahmen: 13/25 (52%) no-axSpA, 62/134 (46%) poss-axSpA, 48/115 (42%) axSpA, (Läsionen 1-11 (median 2))	Die Rate an degenerativen Veränderungen an der Wirbelsäule ist sowohl bei jungen Patienten mit SpA als auch ohne SpA hoch	2a
Deminger et al. [51]	2017	204 Patienten mit AS aus schwedischen rheumatologischen Kliniken. Knochendichtemessung (BMD), gemessen durch DXA an der Hüfte, LWS und am Radius, bei Baseline und nach 5 Jahren.	Untersuchung der BMD-Veränderungen nach 5 Jahren an verschiedenen Messstellen bei Patienten mit AS und Bewertung von krankheitsbezogenen Variablen und Medikamenten als Prädiktoren für BMD-Änderungen	168 Patienten (82%) erneut geprüft nach 5 Jahren BMD nahm deutlich an dem Oberschenkelhals und Radius ab und erhöhte sich deutlich an der Lendenwirbelsäule, sowohl für die ap- als auch lateral Projektionen. CRP-Wert während Follow-Up prognostiziert eine Abnahme der Oberschenkelhals BMD, (Veränderung in%, $\beta = -0,15$) Die Verwendung von Bisphosphonate prognostizierte einen Anstieg der BMD an allen Messstellen mit Ausnahme des Gesamtradius.	Auch im Langzeitverlauf stellt die Erkennung und Behandlung einer erniedrigten Knochendichte ein relevantes Problem dar.	2b

				Die Verwendung von TNF-Blocker prognostiziert eine Erhöhung der BMD an der Lendenwirbelsäule (ap) ($\beta = 3.15$)		
Deodhar et al. [181]	2016	3336 amerikanische Patienten aus dem Truven Health Market Scan US Commercial Database Einschlusskriterien: 18-64 J., Rückenschmerzen + ≥ 1 Diagnose laut ICD-Code für AS Ausschlusskriterien: Chronisch entzündliche Erkrankungen, rheumatologische Vorstellung	Prozess der Diagnosestellung einer AS anhand des Symptoms Rückenschmerzen in den USA	1244 (37%) Patienten wurden von einem Rheumatologen, 857 Patienten (25,7%) in der Hausarztpraxis diagnostiziert, der Rest in der Orthopädie, Chiropraxis und andere Einrichtungen Mediane Zeit lag bei 307 Tagen vom ersten Symptom zur Diagnose, nach rheumatologischer Vorstellung durchschnittlich 28 Tage bis zur Diagnosestellung Zusätzliche 347 Patienten wurden mit AS diagnostiziert und im Anschluss rheumatologisch vorgestellt. Davon wurde bei 145 Patienten (41,8%) die Diagnose bestätigt.	Von 2000-2012 wurden die meisten Patienten mit AS außerhalb der Rheumatologie diagnostiziert. Nur ein Drittel wurde zu einem Rheumatologen überwiesen. Eine Überweisung dauerte meist 10 Monate, die Diagnosestellung beim Rheumatologen dann 1 Monat.	2a
Dougados et al[215],	2017	416 Patienten mit axSpA aus der französischen DESIR-Kohorte Rö-SIG und MRT-ISG bei Baseline und nach 2 und nach 5 Jahren	Progression SIG und Evaluation der Auswirkungen von Entzündungen in MRT (MRT-ISG) auf Rö-ISG Progression nach 5 Jahren bei Patienten mit axSpA	Verlagerung von nr-axSpA nach AS in 5 Jahren (durch modifizierte New York (mNY) Kriterien) oder alternative Kriterien): 5,1% Änderung von mindestens einem Grad: 13% Änderung von mindestens einem Grad, außer der Änderung von Grad 0 auf 1 Baseline MRT-SIG- Entzündung wurde mit radiologischen Schäden nach 5 Jahren assoziiert bei HLA-B27 positiven Patienten: OR 5.39 (95% CI 3.25-8.94)	Fünffährige Progression von radiologischen Schäden bei Patienten mit recent-onset axSpA ist begrenzt, aber vorhanden. Baseline MRT-SIG Entzündung prognostiziert radiologische Veränderungen nach 5 Jahren.	2b

				Sowie bei HLA-B27 negativen Patienten: OR 2.16 (95% CI 1.04-4.51)		
Dursun et al. [54]	2015	306 Patienten aus 9 türkischen Zentren	Evaluierung von Sturzereignissen bei Patienten mit AS	89 Frauen und 217 Männer 13.1% der Patienten berichtet über ein Sturzereignis innerhalb der letzten 12 Monate. Auftritts von Stürzen vs. keine Stürze: Alter 45,6 vs. 39,6 J., Krankheitsdauer 17,5 vs. 12 J., BASMI 4,9 vs. 3,2, BASFI 4,4 vs. 2,9, Frakturen 15% vs. 8,3%, p=0,035, Angst vor Stürzen 47,5 vs. 13%, p=0,00 Polypharmazie 80 vs. 83,3%,	Patienten mit Stürzen haben ein höheres Durchschnittsalter, längere Krankheitsdauer und eine stärker eingeschränkte Funktionsfähigkeit. Keine Korrelation zum Geschlecht oder Polypharmazie	2b
Escalas et al. [332]	2016	708 Patienten mit früher axSpA, TNF-Blocker naiv, in dem Zeitraum 2007-2010 aus der französischen DESIR-Kohorte	Evaluation der Wirksamkeit der frühen Physiotherapie (mindestens 8 beaufsichtigte Sitzungen, innerhalb der ersten 6 Monaten) bei Patienten mit früher axSpA	166 Patienten (24%) bekamen Physiotherapie innerhalb der ersten 6 Monate nach der Diagnose. Keine Verbesserung der Funktion nach früher physikalischer Therapie: Primärer Endpunkt (mind. 20% Verbesserung des BASFIs in 6. Monat): RR 1,15, (95%CI 0.91 – 1.45)	Insgesamt haben nur ein Viertel der Patienten eine physiotherapeutische Intervention in den ersten 6 Monaten erhalten, ein Effekt der Physiotherapie auf die körperliche Funktionsfähigkeit wurde in dieser Kohorte nicht gesehen.	2a

Essers et al. [83]	2014	216 Patienten aus der OASIS Kohorte (12 Jahre follow-Up Daten)	Identifikation der Charakteristika, die mit dem Vorhandensein und Entwicklung extra-artikulären Manifestationen (akute anteriore Uveitis, AAU, (n=39), CED (n=15), und Psoriasis (n=9)) assoziiert sind, bei Patienten mit AS	<p>Die vorbestehende AAU war assoziiert mit erhöhtem Alter: OR 1.04 (95%CI 1.01 - 1.07) mit einer längeren Symptombdauer: OR 1.05 (95%CI 1.02 - 1.08) mit vermehrtem radiologischem Schaden: OR 1.02 (95%CI 1.00 - 1.04)</p> <p>Die vorbestehende Psoriasis war assoziiert mit erhöhtem Alter: OR 1.05 (95%CI 1.00 - 1.11) mit einem niedrigen CRP-Wert: OR 0.77 (95%CI 0.59 - 1.00)</p> <p>Beim follow-Up, entwickelten 27 Patienten eine neue EAM.</p>	Mit zunehmender Krankheitsdauer und Krankheitsschwere steigt die Wahrscheinlichkeit eine EAM zu entwickeln	2b
Ez Zaitouni et al. [171]	2016	500 Patienten mit chronischem Rückenschmerz (CBP, ≥ 3 Monate, ≤ 2 Jahre, Beginn < 45 . LJ) aus der SPACE Kohorte. Bei allen Patienten lag eine vollständige Bildgebung mit MRT-SIG und Röntgen-SIG vor.	Es wurde untersucht, ob bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer das Vorhandensein von mehreren SpA-Manifestationen häufiger zu einer axSpA Diagnose führte als bei Patienten mit wenigen SpA Manifestationen	<p>Rheumatologische Diagnose ohne Kenntnis der Bildgebung von SIG und ohne Ergebnis des HLA-B27 Test: Diagnose einer SpA wurde bei</p> <ul style="list-style-type: none"> - 32% der Patienten ≤ 1 SpA Manifestation - 29% der Patienten mit 2 SpA Manifestationen - 16% der Patienten mit 3 SpA Manifestationen - 24% der Patienten ≥ 4 SpA Manifestationen <p>gestellt. Nach Kenntnis der Befunde für Bildgebung und HLA-B27 wurde bei 250 Patienten (50%) eine axSpA diagnostiziert.</p>	Das Vorliegen von mehreren SpA Manifestationen führt nicht automatisch zu einer Diagnosestellung, erst unter Hinzunahme von Bildgebung und Labor wurde die Diagnose durch den Rheumatologen häufiger gestellt	2a

Fagerli et al. [531]	2014	724 DMARD-naive Patienten mit axSpA, bei denen eine Sulfasalazin Therapie oder eine TNF-Blocker Therapie eingeleitet wurde aus einer norwegischen Beobachtungsstudie	Charakteristika der Patienten mit überwiegend axSpA, bei denen eine Sulfasalazin als erste DMARD eingeleitet wurde. Vergleich des Ansprechens Sulfasalazin Therapie bei Patienten mit axSpA mit peripherer und ohne periphere Beteiligung. Identifikation der Prädiktoren des SSZ-Absetzens. Untersuchung des Ansprechens an einer TNF-Blocker Therapie nach SSZ Versagen	Im Beobachtungszeitraum erhielten 181 Patienten Sulfasalazin und 543 Patienten einen TNF-Blocker. Die Patienten die eine SSZ Therapie bekamen (n=181) hatten eine kürzere Krankheitsdauer, waren häufiger Frauen und hatten mehr geschwollene Gelenke, verglichen mit den Patienten die eine TNF-Blocker Therapie bekamen. Es gab eine Tendenz zu besserem 3-Monaten-Ansprechen auf SSZ bei Patienten mit peripherer Gelenkschwellung, Das TNF-Blocker Ansprechen war ähnlich bei Patienten, die zuvor mit SSZ behandelt wurden, wie bei DMARD-naiven Patienten.	Studie bestätigt die aktuelle Empfehlung Sulfasalazin bei SpA Patienten mit peripherer Beteiligung einzusetzen	2b
Gazeau et al. [28]	2018	708 Patienten aus der französischen DESIR-Kohorte, 2-Jahres-Follow-up	Beurteilung unterschiedlicher Methoden für die Klassifizierung von entzündlichem Rückenschmerz. Nach 2 Jahren Klassifizierung nach radiologischen Ergebnissen, Einschätzung des Rheumatologen (0-10 Punkte), 3 Sets (ASAS, ESSG und Amor) und TNFi-Therapie	Von 548 Patienten lagen vollständige Daten vor. Einteilung in 4 Gruppen basierend auf die Einschätzung des Rheumatologen: A) 0/10 Ausschluss (5,7%), B) 1-7/10 mögliche Diagnose (29,2%), C) 8-9/10 sehr wahrscheinliche Diagnose (30,9%), D) 10/10 definitive Diagnose (34,2%). Nach 2 Jahren haben nur 34,2% der Patienten eine definitive Diagnose einer SpA; bei 6,2% wurde es nach 2 Jahren ausgeschlossen, so dass bei 40,4% der Patienten eine genaue Diagnose gestellt werden konnte.	Niedrige Übereinstimmung zwischen den unterschiedlichen Kriterien-Sets für entzündlichen Rückenschmerz. Vergleich der Einschätzung des Rheumatologen mit $\geq 8/10$ und den Kriterien-Sets zeigt eine hohe Diskrepanz beim Follow-Up nach 2 Jahren	2a
Glintborg et al. [177]	2017	1250 TNF-Blocker naive Patienten mit axSpA aus dem	Vergleich der Krankheitsaktivität an Baseline und Wirksamkeit der TNF-Blocker Therapie	AS, n=622, 50% nr-axSpA, n=362, 29% ohne Rö-SIG, n=266, 21%	Studie bestätigt, dass Patienten mit nr-axSpA eine höhere subjektive Beeinträchtigung	2b

		dänischem DANBIO Register	bei Patienten mit nr-axSpA und AS.	<p>Patienten mit nr-axSpA hatten im Vergleich zu AS: höhere Schmerzwerte (72 vs 65 mm höhere Fatigewerte 74 vs 67 mm); BASDAI: 64 vs 59 CRP-Werte: 7 versus 11 mg/l BAS Metrology Index: 20 vs 40</p> <p>Ansprechrate war gleich hoch bei AS and nr-axSpA Patienten ($p > 0.05$).</p> <p>HLA-B27 negative Patienten wissen eine schlechtere Adhärenz (HR 1.74 (95%CI, 1.29–2.36), und eine geringere Ansprechrate auf: HR 2.04 (95%CI, 1.53–2.71).</p>	gegenüber Patienten mit AS angeben.	
Glintborg et al. [501]	2012	1436 Patienten mit AS aus dem dänischem DANBIO Register	Fokus auf Switching der Biologika und Drug Survival bei Patienten mit AS	<p>432 Patienten (30%): Umstellung auf eine 2. TNF-Blocker Therapie 137 Patienten (10%): Umstellung auf eine 3. TNF-Blocker Therapie</p> <p>Patienten die umgestellt wurden waren im Vergleich zu den Patienten die nicht umgestellt wurden, häufiger weiblich (33%/22%), hatten eine kürzere Krankheitsdauer (3 Jahre/5 Jahre) und höheren BASDAI (62 (52–76) mm/56 (43–69)mm und (BASFI) (54(39–71) mm/47(31–65) mm) als Patienten mit der ersten TNF-Blocker Therapie angefangen haben.</p> <p>Der Hauptgrund für die Umstellung war der sekundäre Wirkverlust</p> <p>Nach 2 Jahren hatten 52% der umgestellten Patienten und 63% der</p>	Ansprechen-Raten und Drug Survival waren niedriger bei den umgestellten Patienten, allerdings erreichte die Hälfte davon eine Remission.	2b

				nicht umgestellten Patienten eine klinische Remission. (number needed to treat 1.9 und 1.6)		
Glintborg et al. [503]	2016	1576 Patienten mit AS aus dem dänischem DANBIO Register	Untersuchung der Assoziation zwischen Nikotinkonsum und Krankheitsaktivität, Behandlung, Adhärenz und Ansprechen bei Patienten mit AS, die ihre erste TNF-Blocker Therapie bekommen.	<p>1425(90%) Patienten mit bekanntem Nikotinkonsum-Status: Aktive Raucher: n=614 (43%) nie geraucht: n=578, (41%) früher geraucht: n=233, (16%)</p> <p>Bei der Baseline aktive Raucher Krankheitsdauer: 4 Jahre (1-12) BASDAI: 61mm (47-73) BASFI: 53mm (35-69) BASMI: 40mm (20-60) Nicht-Raucher: Krankheitsdauer: 2 Jahre (0-10) BASDAI: 58mm (44-70) BASFI: 46mm (31-66) BASMI: 30mm (10-50)</p> <p>Aktive und frühere Raucher hatten kürzere Therapieadhärenz, verglichen mit Nicht-Raucher: aktive Raucher: 2.30 Jahre (1.81-2.79) frühere Raucher: 2.48 Jahre (1.56-3.40), nicht-Raucher: 4.12 Jahre (3.29-4.95)) aktive Raucher versus nicht-Raucher: HR 1.41 (95% CI, 1.21 - 1.65)</p> <p>aktive Raucher hatten niedrigere Quoten ein BASDAI50 zu erreichen, verglichen mit nicht-Raucher: OR 0.48 (95%CI, 0.35 - 0.65)</p>	Raucher haben eine höhere Krankheitslast bei Baseline, kürzere Therapieadhärenz und eine schlechteres Therapieansprechen.	2b

Hamilton et al. [23]	2014	17177 Patienten aus der Primärversorgung in Norfolk, Großbritannien. Aus dieser Population erhielten 978 Patienten mit Rückenschmerzen einen Fragebogen, der sich auf Charakteristika des entzündlichen Rückenschmerzes bezog.	Prävalenz des entzündlichen Rückenschmerz in der Primärversorgung	505 Patienten vervollständigten einen Fragebogen (51,6%), das Durchschnittsalter lag bei 60 Jahren und 44,8% waren männlich. Prävalenz an entzündlichem Rückenschmerz mit zu mindestens einer Konsultation bzgl. Rückenschmerzen lag bei 7,7% (95% CI 6.2 – 9.5) (ASAS-Kriterien), 13.5% (11.5-15.8) (Calin Kriterien) und 15.4% (13.3.-17.8) (Berlin Kriterien). Extrapolation ergab eine Prävalenz des entzündlichen Rückenschmerzes in der Primärversorgung Großbritanniens von 1.7-3.4%.	Prävalenz variiert vom Kriterien-Set, nach Berlin-Kriterien doppelt so hoch wie nach ASAS-Kriterien.	2b
Haroon et al. [471]	2013	334 Patienten mit AS mit mindestens zwei Sets von Röntgen-Aufnahmen der Wirbelsäule bei einer minimalen Lücke von 1,5 Jahren	Wirkung der TNF-Blocker Therapie auf die radiologische Progression der Wirbelsäule bei Patienten mit AS.	TNF-Blocker Therapie war mit einer 50%iger Reduktion der Progressionsquote assoziiert: OR: 0.52 (95%CI: 0.30-0.88) Patienten mit einer Verzögerung bei Beginn der Therapie von mehr als 10 Jahren hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Progression zu entwickeln im Vergleich zu denen, die früher begonnen haben: OR=2.4; 95%CI: 1.09-5.3.	TNF-Blocker scheinen die radiologische Progression zu reduzieren, vor allem mit der frühen Einleitung.	2b

Huscher et al. [313]	2015	Ca. 1000 Patienten mit AS, in dem Zeitraum 2000-2012 aus der Kerndokumentation	Änderungen der medikamentösen Behandlung und den klinischen Ergebnissen bei Patienten mit AS in den letzten zehn Jahren.	<p>Ca. 50% der Patienten mit AS in deutschen Rheumatologie-Zentren mit einem TNF-Blocker behandelt.</p> <p>Oft wird eine Kombinationstherapie aus NSAR und TNF-Blocker verwendet (33%), gefolgt von Kombinationen aus NSAR und csDMARDs (23%) oder TNF-Blocker allein (21%).</p> <p>Im Jahr 2012 erhielt 10% der Patienten jeweils NSAR oder csDMARD Monotherapie.</p> <p>Anteil der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (BASDAI \geq 4.0) sank von 37% im Jahr 2000 auf 19% im Jahr 2012.</p> <p>Anteil der Patienten mit gutem Funktionsstatus (FFbH \geq 75) stieg von 36% im Jahr 2000 auf 49% im Jahr 2012</p>	Es hat sich eine substantielle Verbesserung sowohl in der Krankheitsaktivität als auch in der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit AS eingestellt	2b
Jamalyaria et al. [8]	2017	925 Patienten mit AS aus der Prospective Study of Outcomes in AS (PSOAS) Einschlusskriterien: >18J.	Vergleich der Schwere von AS in 3 verschiedenen ethnischen Gruppen. Vergleich von BASRI, mSASSS, HLA-B27	<p>A) 57 Patienten schwarzer Hautfarbe B) 805 weißer Hautfarbe C) 63 lateinamerikanischer Herkunft.</p> <p>Krankheitsaktivität: A) 5,9 vs. B) 3,5 vs. C) 4,5, $p < 0,0001$. BASRI und mSASSS höher in A) 9,5 und 38,2 vs. B) 7,3 und 6,4 vs. C) 7,3 und 8,1, $p = 0,004$ und $0,007$. HLA-B27 positiv in A) 62,5%, B) 85,3% und C) 86,7%, $p < 0,0001$. BASFI in A) 62,5 vs. B) 27,8 C) 38,1, $p < 0,0001$</p>	Patienten mit AS und schwarzer Hautfarbe haben eine höhere Krankheitslast als Patienten weißer Hautfarbe	2b

Joven et al. [173]	2017	665 Patienten aus der spanischen ESPeranza Kohorte Einschlusskriterien: ≤45 J., V.a. SpA, SpA-Symptome für 3-24 Monate	Prüfung der Validität von verschiedenen SpA Variablen in einer frühen SpA-Kohorte	bei 516/665 Patienten ergab sich die Diagnose axSpA. Folgende SpA Variablen wiesen eine hohe diagnostische Aussagekraft auf: Sakroiliitis im MRT (pos. Likelihood Ratio (LR) 6,6) oder Sakroiliitis im konventionellen Röntgenbild (pos. LR 31,3) und periphere Arthritis (pos. LR 8,9). Geringe diagnostische Aussagekraft familiäre Disposition (pos. LR 1,5), gutes Ansprechen auf NSAID (pos. LR 1,6), entzündlicher Rückenschmerz (pos. LR 2,3). HLA B27 war positiv bei 48% der Patienten (pos. LR 2,8).	Publikation unterstreicht die Bedeutung der Bildgebung bei Patienten mit V.a. SpA.	2b
Kilic et al. [311]	2015	287 Patienten aus der Erciyes Spondyloarthritis Kohorte mit axSpA (ESPAC), davon 132 (45,9%) nr-axSpA und 155 (54,1%) AS	Bewertung von ASDAS-CRP, ASDAS-BSG und BASDAI als Maß für die Krankheitsaktivität bei nr-axSpA und AS Patienten	ASDAS-CRP 2,64 in nr-axSpA vs. 2,73 in AS; ASDAS-BSG 2,43 in nr-axSpA vs. 2,47 in AS; AUC von nr-axSpA und AS Patienten in Bezug auf ASDAS CRP und BASDAI lag zwischen 0.85 und 0.93. Bei Vorhandensein von peripherer Arthritis lag die AUC nur zwischen 0.59 – 0.65	Diskriminatorische Kapazität von ASDAS-CRP, ASDAS-BSG und BASDAI unterscheidet sich nicht zwischen Patienten mit nr-axSpA und AS. Geringere diskriminatorische Kapazität, wenn eine periphere Arthritis vorliegt.	2b
Kilic et al. [312]	2017	360 Patienten aus der Erciyes Spondyloarthritis Kohorte, davon 164 nr-axSpA und 196 AS; davon 139 weiblich, 221 männlich.	Untersuchung möglicher Unterschiede verschiedenen Scores zur Erfassung der Krankheitsaktivität in Abhängigkeit vom Geschlecht	Frauen geben im Vergleich zu Männern höhere Scores an: Schmerzlevel 4,81 vs. 3,86, p=0,001; Patientenglobalbeurteilung 4,90 vs. 3,89, p>0,0001; Ärztliche Globalbeurteilung 3,72 vs. 3,17, p=0,006; ASQoL 8,86 vs. 7,09, p=0,002; ASDAS-BSG 2,70 vs. 2,27, p<0,0001; BASDAI 4,18 vs. 3,29, p<0,0001	In der Kohorte wurden 3 mal so viel Männer wie Frauen untersucht	2b

Kim et al. [472]	2016	610 Patienten aus der koreanischen OSKAR-Kohorte (Observation Study of Korean Spondyloarthritis Registry).	Einfluss von TNFi auf die radiologische Progression gemessen mittels mSASSS; Beobachtungszeitraum: 5 Jahre	341 Patienten waren TNFi-naiv, 269 Patienten wurden mit TNFi behandelt. Baseline mSASSS lag bei 15.7 ± 15.5 in der TNF naiven Gruppe und bei 18.87 ± 17.9 in der TNF erfahrenen Gruppe. Der mSASSS über 5 Jahre zeigte keinen Unterschied zwischen TNFi-naiven Patienten und TNFi-behandelten Patienten (4,73 vs. 6,14). Nach Adjustierung zeigte sich weiterhin kein signifikanter Effekt durch TNFi auf die radiologische Progression (OR 0.7 (95%CI 0.3-1.6)).	Im Gegensatz zu vielen anderen Studien zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied in der radiologischen Progression zwischen den TNF naiven und TNF erfahrenen Patienten. Allerdings handelt es sich in dieser Kohorte um Patienten mit einer schon bei Baseline weit fortgeschrittenen strukturellen Schädigung (Ausgangs mSASSS von 15).	2b
Klingberg et al. [297]	2017	204 Patienten mit AS aus schwedischen rheumatologischen Kliniken. Fäkales Calprotectin bei Baseline und nach 5 Jahren. Koloskopie bei Baseline (bei Calprotectin ≥ 500 mg/kg) Koloskopie nach 5 Jahren (bei Calprotectin ≥ 200 mg/kg)	Bestimmung der Variation des fäkalen Calprotectins bei Patienten mit AS über 5 Jahre in Bezug auf die Krankheitsaktivität und Medikamente und auch die Inzidenz von Prädiktoren für die Entwicklung von chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED)	Calprotectin > 50 mg/kg wurde in zwei Dritteln der Patienten bei beiden Studienbesuchen gefunden. In 80% der Patienten, änderte sich das fäkale Calprotectin um < 200 mg/kg zwischen den beiden Messstellen. Das Calprotectin bei der Baseline korrelierte positiv mit ASDAS, BASDAI, BASFI, CRP, BSG und Calprotectin nach 5 Jahren. Die Verwendung NSAR wurde mit höherem fäkalem Calprotectin assoziiert und das 3-Wochen-Absetzen von NSAR führte zu einem Rückgang des Calprotectins von 116 mg/kg. Die Verwendung von TNF-Blocker war mit niedrigem Calprotectin assoziiert bei beiden Studienbesuchen Patienten, die beim 5-Jahres-Follow-Up eine Therapie mit einem Fusionsprotein erhielten, hatten deutlich höhere	Die Bestimmung des Calprotectins ist bei Patienten mit axSpA in der klinischen Routine nicht gebräuchlich. In die Bewertung der Calprotectin Spiegels muss die Beeinflussung durch externe Faktoren (z. B. NSAR Therapie) miteinfließen.	2b

				Calprotectin Spiegel verglichen mit Patienten, die monoklonale Antikörper erhielten. Die 5-jährige Inzidenz von Morbus Crohn (CD) war 1,5% und wurde von hohem Calprotectin vorausgesagt.		
Kristensen et al. [393]	2015	21872 Patienten mit AS oder SpA aus dem schwedischen nationalen Register in dem Zeitraum 2006-2009.	Abschätzung und Vergleich der Raten von gastrointestinalen, renovaskulären und kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen bei Patienten, die eine Therapie mit Etoricoxib, Celecoxib, nicht selektiven NSARs oder keine NSAR bekamen bei Patienten mit SpA	7,6% der Patienten haben Etoricoxib, 3,9% Celecoxib und 71,2% nicht selektive NSARs erhalten. Kein Unterschied des Risikos bezüglich CV, GI und renale AE zwischen den drei Gruppen. Patienten, die keine NSAR Therapie erhalten hatten, hatten mehr Komorbiditäten an Baseline (Herzinsuffizienz: RR 2.0, 95% CI, 1.3 – 3.2). Das relative Risiko für arteriosklerotische Ereignisse unterschied sich nicht zwischen COX Hemmer und nicht selektiven NSARs: RR 1.0, 95% CI, 0.7 – 1.5 Das relative Risiko für gastrointestinale Ereignisse war niedriger für Patienten, die keine NSAR erhalten haben: RR 0.5, 95% CI, 0.4 – 0.7.	NSAR Toxizität bei Patienten mit SpA ist vergleichbar mit den publizierten Daten zur Langzeittoxizität	2b
Landi et al. [43]	2016	1264 Patienten aus der Ibero-amerikanischen Kohorte mit SpA, davon 1072 Patienten mit primärer AS, 147 mit PsA und 45 Patienten mit IBD-assoziierter Spondylitis	Vergleich der klinischen Manifestation, Krankheitsaktivität und radiologischer Prozess zwischen Männern und Frauen	76% Männer, 24% Frauen. Vergleich Männer: Frauen BSG 22,84mm/h vs. 28,98mm/h, p<0,001; BASRI 7,3 vs. 5,8, p<0,001; BASDAI 4,1 vs. 4,8, p<0,001; BASFI 8,6 vs. 6,7, p<0,001; BASFI 4,6 vs. 4,8 p=0,33; ASQoL 6,9 vs. 8,3, p=0,019; Uveitis 23,9% vs. 23,4%, p=0,47; Dactylitis 8,5% vs. 7,9%, p=0,44; Enthesitis 41,1% vs. 67,9%, p<0,001;	Männliche Patienten sind jünger, mit geringerer Krankheitsaktivität, schlechterem Bewegungsausmaß, besserer Lebensqualität und schwererem radiologische Schaden. Daktylitis und Enthesitis und geschwollene	2a

				geschwollene Gelenke 0,41 vs. 0,47, p=0,33; Schober 2,5 vs. 3,3cm, p<0,001; Arbeitsunfähigkeit 13,2% vs. 6,9%, p<0,05	Gelenke häufiger bei Frauen. Männer haben mehr strukturelle Veränderungen, Frauen mehr Krankheitsaktivität	
Lee et al. [115]	2013	681 koreanische Patienten mit AS aus einem Krankenhaus in Südkorea	Renale Beteiligung in AS	8% pathologische Ergebnisse der Urinuntersuchung (5,9% Proteinurie, 2,8% Hämaturie, 0,7% beides). Nur bei 6 Patienten wurde aufgrund einer Proteinurie von >1g/d eine Nierenbiopsie durchgeführt. IgA und Harnsäure waren signifikant höher bei Patienten mit Proteinurie IgA 289,4 vs. 247,0mg/dl, Harnsäure 6,0 vs. 5,4 mg/dl. Keinen Unterschied in Kreatininen (0,9 vs. 0,9) und CRP 0,6 vs. 0,5. Bei Hämaturie keine Unterschiede: Kreatinin 0,9 vs. 0,9, CRP 0,6 vs. 0,5, IgA 246,7 vs. 249,6 mg/dl, Harnsäure 5,3 vs. 5,5 mg/dl.	häufig Nierenbeteiligung bei asiatischen Patienten mit AS, Prognose abhängig von der Genese. TNFi reduziert die Proteinurie bei Amyloidose und andere Formen der Glomerulonephritiden, jedoch nicht bei IgA-Nephropathie	2b
Lie et al. [93]	2017	1365 Patienten mit AS aus dem schwedischen Rheumatologie Qualität Register in dem Zeitraum 2003-2010.	Vergleich der Wirksamkeit der Adalimumab, Etanercept und Infliximab Therapie (als erste TNF-Blocker Therapie) bei der anterioren Uveitis (AU) bei Patienten mit AS.	Adalimumab, n=406 Etanercept, n=354 Infliximab, n=605. Reduktion der gesamten AU-Rate für ADA und IFX, und Erhöhung für ETN, im Vergleich zur Vorbehandlung-Rate. Das Hazard-Risiko für AU bei 1127 Patienten, die keine AU hatten die letzten 2 Jahren vor TNF-Blocker Therapie war signifikant höher bei ETN versus ADA: HR 3.86, 95% CI, 1.85 - 8.06 ETN versus IFX: HR 1.99, 95% CI 1.23 - 3.22	Bekanntes Ergebnis werden bestätigt	2b

Maas et al. [473]	2017	210 Patienten aus der niederländischen GLAS-Kohorte mit kürzlich begonnener TNFi-Therapie Ausschlusskriterium: Komplette Ankylose	Radiologischer Progress bei AS mit TNFi-Therapie innerhalb von 8 Jahren gemessen am mSASSS	160, 98 und 45 Patienten zum Follow-Up nach 4, 6 und 8 Jahren (viele Patienten haben bei fortlaufender Studie noch nicht die 8 Jahre erreicht). Der mediane mSASSS lag initial bei 2,8 (IQR: 0.0-12.0) (n=210), mittlere Progressionsrate war 1.7 im Jahr 0-2 und 2-4. Ab dem 4. Jahr sank die 2-Jahres Progressionsrate von 2.3 auf 0,8 mSASSS Punkte nach 8 Jahren (n=45).	Es konnte ein linearer Zusammenhang der radiologischen Progression über 4 Jahre dokumentiert werden, ab dem 4. Jahr keine-lineare Relation zwischen der Dauer der TNFi-Therapie und der Reduktion der radiologischen Progression.	2a
Machado [305]	2015	257 Patienten aus der französischen DESIR-Kohorte mit einem CRP<5mg/l	Umgang mit der Berechnung von ASDAS, wenn CRP nicht messbar niedrig ist	ASDAS-hsCRP zeigte eine bessere Übereinstimmung mit ASDAS-CRP und ASDAS-BSG als die anderen Formeln. Diskrepanzen erschienen in dem ASDAS Status der geringeren Krankheitsaktivität. Die beste Übereinstimmung zwischen ASDAS-hs-CRP und dem konventionell gemessenem ASDAS-CRP liegt in dem Bereich von 1,5-2,0mg/l.	Aufgrund der Datenlage wird bei einem konventionell nicht messbarem CRP bzw. einem hs-CRP <2mg/l empfohlen mit einem Wert von 2.0 mg/l zu rechnen	2a
Mahendira et al. [555]	2014	571 Frauen mit AS aus der amerikanischen Spondylitis Association	Untersuchung der möglichen Wirkung von exogenen Östrogenen, in Form von oralen Antikonzeptiva (OCP) auf den Beginn und die Schwere der AS	OCP Gruppe: 448 Frauen, die ein orales Antikonzeptivum einnehmen oder eingenommen haben. Durchschnittsalter: 42,7 Jahre ($\pm 11,5$) nicht-OCP Gruppe: 123 Frauen, die nie ein Antikonzeptivum eingenommen haben. Durchschnittsalter: 48,4 Jahre ($\pm 12,1$)	Kein Unterschied in den Gruppen was das das Alter der Patientinnen bei anfänglichem Beginn der Rückenschmerzen angeht	2b
Malaviya et al. [176]	2015	288 Patienten mit axSpA aus einer	Vergleich von AS und nr-axSpA	187 Patienten mit AS, 101 mit nr-axSpA	Bestätigung bekannter Daten	2b

		rheumatologischen Klinik		<p>HLA-B27 90% vs. 92%, p=0,929, axiale Symptome 54% vs. 43,5%, p= 0,3342</p> <p>Syndesmophyten 11,2% vs. 2%, p =0,006, BASDAI 3,46 vs. 3,66, p=0,905,</p> <p>ASDAS beides 2,9, p=0,905, BASMI 2,5 vs. 1,9, p=0,009</p>		
McFarlane et al. [126]	2017	1504 Patienten mit axSpA aus dem britischen Biologika Register	Untersuchung des Anteils der Patienten mit axSpA, die die Kriterien für Fibromyalgie erfüllt (FM) und Beschreibung dessen Charakteristika.	<p>311 Patienten (20,7%) erfüllten die 2011 Kriterien für FM.</p> <p>Die FM Prävalenz unterschied sich nicht zwischen AS (19,7%) und nr-axSpA Patienten im Bildgebungsarm (25,2%). Bei Patienten im klinischen Arm war die Prävalenz der FM niedriger (9,5%).</p> <p>Erfüllung der FM Kriterien war nicht mit erhöhtem CRP-Wert oder mit mehreren extraspinalen Manifestationen, aber mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer biologischen Therapie assoziiert.</p>	Die Fibromyalgie ist eine häufige Begleitmanifestation bei Patienten mit SpA.	2b

Micheroli et al. [504]	2017	624 Patienten aus der Schweizer Qualitätsmanagement-Kohorte (SCQM-Kohorte) mit erster TNFi-Therapie	Wirksamkeit von TNFi bezogen auf den BMI. Follow-Up nach 1 Jahr.	Einteilung nach BMI: 332 Patienten normalgewichtig (18,5-<25), 204 Patienten übergewichtig (25-30) und 88 Patienten adipös (>30). Ergebnisse nach 1 Jahr: ASAS40 44% vs. 34% vs. 29% p=0,02, BASDAI Reduktion 5,3 auf 2,9 vs. 5,6 auf 3,2 vs. 6,1 auf 4,1. ASDAS-Verbesserung $\geq 1,1$ 59% vs. 46% vs. 37% p=0,003, ASDAS-Verbesserung ≥ 2 25% vs. 25% vs. 13% p=0,14 Adjustierte Analyse von ASAS40 nach 1 Jahr: adipös vs. normalgewichtig OR 0,27 (95%CI 0,09-0,70 p=0,01), ASAS40 übergewichtig vs. normalgewichtig OR 0,62 (95%CI 0,24-1,14 p=0,13), BASDAI OR 1,10 (95%CI 0,95-1,27 p=0,19), erhöhtes CRP OR 1,69 (95%CI 0,94-3,08 p=0,08)	Adipöse Patienten waren im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten älter, hatten ein höheres BASDAI, hatten mehr körperliche Einschränkungen. ASDAS und CRP waren ähnlich zwischen den Gruppen. Besseres ASAS40-Ergebnis bei der Behandlung mit IFX (als einziges TNFi gewichtsadaptiert) Übergewicht reduziert die Wahrscheinlichkeit ein ASAS40 mit TNFi zu erreichen um 30%, Adipositas um 70%.	2b
Molnar et al,[474]	2017	432 Patienten mit AS, mit bis zu 10 Jahren Follow-Up und Röntgenuntersuchungen alle 2 Jahre, aus der Schweizer Qualitätsmanagement-Kohorte (SCQM-Kohorte).	Analyse der Auswirkungen von TNF-Blocker auf radiologischen Progression bei Patienten mit AS Definition der radiologischen Progression: Erhöhung ≥ 2 mSASSS Einheiten in 2 Jahren.	Mittlere (SD) mSASSS Zunahme war 0,9 (2,6) Maßeinheiten in 2 Jahren. Vorherige Verwendung von TNF-Blocker Therapie reduzierte die Wahrscheinlichkeit der Progression um 50% (OR 0,50, 95% CI, 0,28-0,88) in der multivariablen Analyse.	TNF-Blocker sind mit einer Verringerung der radiologischen Progression bei Patienten mit AS assoziiert. Dieser Effekt scheint vermittelt durch die hemmende Wirkung von TNF-Blocker auf Krankheitsaktivität.	2b
Moltó et al. [125]	2017	508 Patienten mit axSpA, die eine TNF-Blocker Therapie begannen.	Prävalenz der Fibromyalgie (FM) in einer axSpA Population und Untersuchung der möglichen negativen Auswirkung der	Bei der Baseline: 192 Patienten (37,8%) mit FM. Der Prozentsatz des Erfolgs nach 12 Wochen der Behandlung war in der FM-Gruppe für die meisten Endpunkte niedriger (bis auf CRP).	Die Präsenz von FM wirkt sich negativ auf das Ansprechen auf die TNF-Blocker Therapie aus	2b

			begleitenden FM auf das Ansprechen auf die TNF-Blocker Therapie bei Patienten mit AS.	<p>FM-Gruppe: BASDAI50: 45,3% ASAS40: 28,6% ASAS20: 43,2% CRP<6mg/l: 75,5%</p> <p>Nicht FM Gruppe: BASDAI50: 54,1% ASAS40: 46,2% ASAS20: 58,5% CRP<6mg/l: 78,2%</p>		
Molto et al. [170]	2014	615 Patienten aus der französischen DESIR-Kohorte. Davon erfüllen 435 Patienten die ASAS-Kriterien	Vergleich der Arme der ASAS-Kriterien bei früher axSpA. Trennung in den radiologischen bzw klinischen Arm erfolgte wie folgt: radiologischer Arm, wenn pathologischen Veränderungen am SIG, klinischer Arm, wenn keine SIG-Veränderungen	262 (60,2%) Patienten in der radiologischen Gruppe und 173 (39,8%) in der klinischen Gruppe. Radiologischer Arm: 173 Patienten (66,0%) axSpA und 89 Patienten (34,0%) nr-axSpA. Klinischer Arm: 32 Patienten (18,5%) abnormales CRP (aCRP) und 138 Patienten (79,8%) normales CRP (nCRP). 3 Personen ausgeschlossen wegen fehlender Daten. Radiologische Veränderungen wurden beobachtet: SIG-Schäden im MRT radiologisch zu klinischem Arm 55,0% vs. 3,5%, Wirbelsäulenveränderungen im MRT 35,1% vs. 12,9%, Wirbelsäulenschäden im MRT 10,3% vs. 5,3%, Syndesmophyten im Röntgen 11,8% vs. 5,3%.	Patienten unterschieden sich hinsichtlich ihrer Krankheitscharakteristika nicht zwischen dem klinischen und dem Bildgebungsarm. Einzige Ausnahme war, dass Patienten im Bildgebungsarm höhere CRP Spiegel aufwiesen als Patienten im klinischen Arm. Externe Validität des klinischen Arms der ASAS Klassifikationskriterien wurde bestätigt	2a
Navarro-Compan et al. [32]	2015	665 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen aus der ESPeranza-Kohorte	Abwägung verschiedener Symptome, welche die Wahrscheinlichkeit von HLA B27 und	Bei 326 Patienten (49%) wurde ein MRT des SIG durchgeführt. 270 Patienten (41%) waren HLA-B27 positiv, 130 Patienten (40%) hatten ein positives Ergebnis des MRT des SIGs.	Alternierender Gesäßschmerz, Daktylitis oder einer CED erhöhen die Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit chronischen	2b

		Einschlusskriterien: 18-45 J., Symptome 3-24 Monate, einer von 3 Symptomen: Entzündlicher Rückenschmerz, oder SpA Variable	Auffälligkeiten im MRT des SIG erhöhen.	Die Wahrscheinlichkeit für eine Sakroiliitis im MRT war hoch bei Vorhandensein vom alternierenden Gefäßschmerz (LR+ 2,6), Daktylitis (LR+ 4,1) und CED (LR+ 6,4). Lagen eine Daktylitis oder eine CED vor erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für eine Sakroiliitis im MRT von 40 auf 79%. Die Vorhersagekraft für HLA-B27 war deutlich geringer (Aufwachen in der 2. Nachthälfte LR 1.3, ASAS Kriterien LR 1.6 und Uveitis LR 2.6).	Rückenschmerzen eine Sakroiliitis im MRT zu identifizieren. HLA-B27 hatte in dieser Untersuchung keine hohe Vorhersagekraft.	
Nissen et al. [528]	201 6	1917 Patienten mit axSpA aus der Schweizer Kohorte (Swiss Clinical Management in axial SpA).	Untersuchung der Wirkung der Komedikation mit csDMARDs auf die Retention und klinische Wirksamkeit der TNF- Blocker Therapie bei Patienten mit axSpA.	565 Patienten (20,4%) mit einem csDMARD. Therapie als Komedikation, Signifikant niedrige Medikament- Retention bei der TNFi Monotherapie: HR 1,17, 95%CI, 1,01 – 1,35. Klinisches Ansprechen nach einem Jahr Therapie unterschied sich nicht: Monotherapie: ΔBASDAI: -2,02, ΔCRP: -1,14 Komedikation: ΔBASDAI: -2,00, ΔCRP: -1,12	Eine Komedikation mit csDMARD führt zu einer längeren Retention der TNFi Therapie	2b
Park et al. [475]	201 6	165 Patienten aus der koreanischen SNUH-Kohorte mit AS Patienten. 58 Patienten erhielten ETA und 107 Patienten ADA.	Vergleich der radiologischen Progression bei Standard- Dosis und getaperter Dosis der TNFi, Bestimmung des modified AS Spinal Score (mSASSS) zu Baseline, nach 2 und 4 Jahren. Die TNFi Dosierung wurde ohne festes Schema basierend auf der Meinung	49 Patienten erhielten die Standard- Dosis, 116 Patienten eine reduzierte Dosis. Patienten mit Standard-Dosis hatten initial einen höheren BASDAI (7,1 vs. 6,3%, p=0.003) und vermehrt Syndesmophyten (55% vs. 35%, p=0,018). Beide Gruppen erreichten eine geringe Krankheitsaktivität nach 15 Monaten. 82% der Tapering-Gruppe reduzierte die Dosis innerhalb eines Jahres.	Radiologischer Progression war in beiden Gruppen ähnlich niedrig. Die Gruppen sind aufgrund der unterschiedlichen Baseline Charakteristika und der fehlenden Randomisierung nicht valide vergleichbar	2b

			des behandelnden Rheumatologen reduziert; Ziel war eine niedrige Krankheitsaktivität (BASDAI <4, CRP <0,5mg/dl)	Radiologischer Progress bei 0.9 mSASSS Einheiten pro Jahr. Beide Gruppen zeigten eine ähnliche radiologische Progression, ausgenommen der Patienten mit Syndesmophyten zu Beginn. Bei dieser Subgruppe zeigte sich ein 4,5-fach höherer Anstieg im mSASSS als Patienten ohne Syndesmophyten (1,67 vs. 0,37 mSASSS Einheiten/Jahr, $p < 0.001$).		
Payet et al. [31]	2012	275 Patienten mit SpA aus fachspezifischen rheumatologischen Abteilungen	Prävalenz an Daktylitis bei SpA und Beschreibung der klinischen Eigenschaften von Daktylitis	190 (69,1%) mit axSpA, 49 (17,8%) PsA, 37 (13,4%) uSpA, 23 (8,4%) SpA assoziierte CED 9 (3,3%) juvenile SpA und 5 (1,8%) reaktive Arthritis. 59 Patienten (21,5%) hatten eine Daktylitis, dabei hatten 46 Patienten eine Daktylitis an den Zehen (78,0%) und/oder 25 Patienten eine Daktylitis an den Fingern (42,4%). Meistens der zweite Zeh oder Zeigefinger. Prävalenz in axSpA 29/190 (15,3%) Daktylitis Erstsymptom bei 4/190 (2,1%) der Patienten	Daktylitis ist ein relativ häufiges Symptom bei Patienten mit SpA. Weitere Daten sind nur verallgemeinert für AS, Psoriasis-Arthritis und weitere Formen einer SpA gegeben.	2b
Perrotta et al. [327]	2014	214 Patienten mit AS, die mit einem TNF-Blocker (Adalimumab, Etanercept, Infliximab) behandelt wurden.	Evaluation der Prädiktoren für das Erreichen einer partieller Remission (PR)	Adalimumab n=34 (15,8%) Etanercept n=62 (28,9%) Infliximab n=118 55,1% In Monat 12 und 24 war der erhöhte CRP-Wert bei Baseline (≥ 2 vs ≤ 0.8 mg/dl) mit höherer Rate von PR assoziiert. In Monat 24 war PR mit einer kurzen Krankheitssauer (≤ 36 vs ≥ 189 Monate)	Die entzündlichen Parameter (z.B. CRP, ESR) und die Krankheitsdauer stellen die wichtigsten Prädiktoren dar, um eine PR mit einer TNF-Blocker Behandlung zu erzielen.	2b

				<p>und mit höherer BSG (≥ 45 vs ≤ 17 mm/h) assoziiert.</p> <p>Bei männlichen Patienten war die PR mit niedrigem BASMI (≤ 2 vs ≥ 6) und mit der Abwesenheit von Psoriasis assoziiert, aber nur in Monat 12.</p>		
Protopopov et al. [55]	2017	<p>210 deutsche Patienten mit axSpA aus der „German Spondyloarthritis Inception Cohort“ GESPIC</p> <p>Einschlusskriterien: < 5 J. Symptome bei nr-axSpA und <10J Symptome bei AS</p>	<p>Auswirkung von strukturellen Schäden im Sakroiliakgelenk auf die physische Funktion und Mobilität in axSpA.</p> <p>Beurteilung nach Röntgen, BASMI und BASFI zu Beginn und nach 2 Jahren</p>	<p>115 Patienten mit AS und 95 Patienten mit nr-axSpA.</p> <p>26 Patienten (12,4%) haben einen Progress der Sakroiliitis nach 2 Jahren (16,8% in der nr-axSpA und 8,7% in der AS-Gruppe), bei 11 Patienten (5,2%) Verbesserung der Sakroiliitis (6,3% in der nr-axSpA und 4,4% in der AS-Gruppe)</p> <p>Assoziation zwischen Sakroiliitis und BASFI/BASMI zu Beginn 0,09 (95%CI -0,07-0,25) und 0,22 (95% CI 0,12-0,33), nach Adjustierung β 0,10 (95% CI -0,01-0,21) und 0,12 (95% CI 0,01-0,22). Das heißt, eine Gradzunahme der Sakroiliitis um einen Grad ist verantwortlich für die Verschlechterung von 0,10/0,12 Punkte im BASFI/BASMI</p>	<p>Strukturelle Schäden am Sakroiliakgelenk können eine Auswirkung auf die Mobilität haben, unabhängig von Krankheitsaktivität</p>	2b
Ruyssen et al. [286]	2017	<p>708 Patienten aus der französischen DESIR-Kohorte. 402 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen</p>	<p>Assoziation zwischen sonografisch nachgewiesener Enthesitis und Krankheitsaktivität, MRT-morphologischen Läsionen</p>	<p>206 Patienten (55%) hatten sonografische Abnormalitäten der Enthesen, 14% dopplersonografische Auffälligkeiten.</p> <p>Keine Korrelation zwischen Ultraschall und Krankheitsaktivität (BASDAI $r=0,095$, $p=0,07$, ASDAS-CRP $r=0,075$, $p=0,2$)</p> <p>Korrelation zwischen strukturellen Läsionen im Ultraschall (Enthesiophyten) und mSASSS $r=0,151$, $p=0,005$.</p>	<p>Ultraschallveränderungen an den Enthesen per se sind nicht hilfreich in der Erfassung der Krankheitsaktivität, Enthesiophyten korrelieren stark mit dem Vorhandensein von Syndesmophyten.</p>	2b

Sampaio-Barros et al. [80]	2012	2012 SpA-Patienten aus 85 lateinamerikanischen und iberischen Zentren (aus der RESPONDIA-Gruppe), davon 62,9% AS, 19,9% Psoriasis-Arthritis, 9,5% undifferenzierte Arthritis, 3,5% reaktive Arthritis, 1,1% enteropathische Arthritis und 3,2% juvenile SpA	Häufigkeit einer anterioren Uveitis in SpA	278/372 Patienten (74,7%) mit anterioren Uveitis in AS, $p < 0,001$. Bei den Patienten mit Uveitis in der gesamten SpA-Gruppe ($n=372$, 18,5%) bestanden bei 36% eine axiale Erkrankung, $p < 0,001$, bei 73,4% entzündlicher Rückenschmerz, $p < 0,001$. 72,1% der Patienten mit Uveitis waren HLA B27 positiv, $p=0,003$	Eine Uveitis kann bei allen Formen der SpA vorkommen, ist jedoch insbesondere bei AS Patienten besonders häufig.	2a
Sepriano et al. [168]	2016	975 Patienten aus der ASAS-Kohorte; 909 Patienten standen zum Follow-Up zur Verfügung. Einschlusskriterien: Rückenschmerzen unklarer Genese > 3 Monate, Alter <45 J.	Prädiktive Wertung der ASAS-Kriterien anhand des Vergleichs zwischen Klassifikation bei Erstvisite und der Enddiagnose nach Follow-Up.	658 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, 251 Patienten mit peripherer Arthritis und/oder Daktylitis und/oder Enthesitis. 564 Patienten nahmen am Follow-Up teil: Bei 345 Patienten gab es eine Follow-Up-Visite, bei 219 Patienten ein Telefon-Assessment. 394 Patienten gehörten beim Follow-Up der axialen Gruppe an, 170 Patienten der peripheren Gruppe. Diagnose einer SpA bei 574 initial (63,2%); bei 396 Patienten (70,2%) beim Follow-Up, $p < 0,001$. Davon bei 280 (71,1%) eine axSpA, bei 116 (68,2%) eine pSpA. Positiver prädikativer Wert (PPV) für SpA-Kriterien 92,2% (axSpA 93,3, pSpA 89,5%), negativer prädikativer Wert 62,0%.	Relative drop out Rate mit 345 Patienten Es zeigt sich ein guter prädikativer Wert für die ASAS- - Klassifikationskriterien	2b

Sepriano et al. [527]	2016	954 Patienten mit SpA aus dem portugiesischen Register.	Es wurde untersucht, ob die Komedikation mit csDMARDs die Retention der TNF-Blocker bei Patienten beeinflusst, Berechnung erfolgte mit 2 Modellen (A: nur Baseline Variablen, B: Baseline Variablen unter Hinzunahme von zeitabhängigen Faktoren, z.B. soziodemographische Merkmale, Maßnahmen der Krankheitsaktivität, Maßnahmen der körperlichen Funktion und Komedikation mit anderen Medikamenten (NSAR und orale Steroide))	289 Patienten (30,3%) setzten die erste TNF-Blocker Therapie nach einer Median-Follow-Up-Zeit von 2,5 Jahre (0,08 – 13 Jahre) ab Unwirksamkeit war der häufige Grund für Absetzen der TNF-Blocker Therapie (55,7% der Patienten). Komedikation mit csDMARDs hatte keine messbare Wirkung auf TNF-Blocker Retention. A Modell: HR 0.83, 95% CI, 0.59–1.16 B Modell HR 1.07, 95% CI 0.68–1.68.	Kein Nutzen von einer Komedikation mit csDMARDs bei Patienten mit SpA.	2b
Skare et al. [9]	2012	1423 SpA-Patienten aus 85 lateinamerikanischen und iberischen Zentren (aus der RESPONDIA-Gruppe) aus 29 Zentren Davon 66,3% AS, 18% PsA, 6,7% uSpA, 5,5% reaktive Arthritis, 3,5% enteropathische Arthritis	Analyse demographischer und klinischer Eigenschaften bei Manifestation vor und nach dem 40. Lebensjahr	Alter bei Manifestation einer AS: 72,5% <40, 38,2% ≥40-45, 35,8% ≥45-50, 27,8% ≥50	Der große Anteil der Patienten mit AS zeigt vor dem 40. Lebensjahr eine klinische Manifestation. Weitere Daten sind nur verallgemeinert für AS, Psoriasis-Arthritis und weitere Formen einer SpA gegeben.	2b

Sorensen et al. [18]	2014	1335 Patienten mit AS aus dem dänischem DANBIO Register	Es wurde untersucht, ob sich die Verzögerung in der Diagnose (Zeit zwischen Beginn der Symptome und Diagnose) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis (PSA) und ankylosierende Spondylitis (AS) von Jahr 2000 bis 2011 geändert hat.	Die mittlere Dauer von ersten Symptomen bis zur Diagnose für AS sank von 66 Monaten (2000) auf 3-4 Monate (2011).	Die Verzögerung in der Diagnose der AS hat in den letzten Jahren deutlich reduziert.	2b
Strand et al. [183]	2013	816 amerikanische Patienten aus 101/5520 Praxen (randomisiert ausgewählt) Einschlusskriterien: Chronisch Rückenschmerzen, 18-44 J.	Prävalenz von SpA anhand der ASAS-Kriterien in zufällig ausgewählten Krankenakten aus amerikanischen Praxen	514 Patienten (63%) erfüllten die ASAS-Kriterien (95% CI 59,6-66,3%). Daraus ergibt sich eine nationale Prävalenz von 0,70% (95%CI 0,38-1,1%). Diagnose einer axSpA bestand bei 491 (60%) Patienten, Prävalenz allgemein 0,67% (95%CI 0,36-1,01%). 124 Patienten, die die ASAS Kriterien erfüllten, hatten keine diagnostizierte SpA (24%)	Mit einer Prävalenz von 701/100 000 Patienten sind die Ergebnisse vergleichbar zwischen der ärztlichen Diagnose und den ASAS-Klassifikationskriterien, allerdings erfüllten auch 24% die ASAS-Kriterien ohne die Diagnose einer SpA	2b
Tournadre et al. [40]	2013	475 Patienten aus der französischen DESIR-Kohorte Einschlusskriterien: entzündlicher Rückenschmerz < 3 Jahre, ASAS-Kriterien für axSpA bei den 475 Patienten erfüllt	Untersuchung möglicher Unterschiede der klinischen Präsentation zwischen Frauen und Männern mit früher axSpA	239 Männer und 236 Frauen Frauen haben eine höhere Krankheitsaktivität (BASDAI), eine stärkere Fatigue-Symptomatik und eine geringere körperliche Funktionsfähigkeit (BASFI), obwohl sie weniger strukturelle Veränderungen (Röntgen) als auch entzündliche Läsionen (MRT) aufweisen. ASDAS unterschied sich zwischen den Geschlechtern nicht.	Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit Ergebnissen bereits publizierter Studien bei AS Patienten.	2b

				HLA-B27 Positivität, erhöhtes CRP sowie Entzündung im MRT lagen häufiger bei Männern vor.		
Van Hoesen et al. [201]	2014	364 niederländische Patienten mit chronischem Rückenschmerz	Wie häufig kann eine die Diagnose einer axSpA bei niederländischen Patienten mit chronischem tiefsitzendem Rückenschmerz (CLBP) gestellt werden, Entwicklung eines Überweisungsmodells für Allgemeinmediziner (GPS)	<p>Prävalenz einer axSpA bei überwiesenen Patienten: 24% (n=86; 95%CI 19.4–28.3%)</p> <p>Die Antworten auf dem selbstentwickelten Fragebogen sowie das gute Ansprechen auf NSAR, die Familienanamnese für SpA und die Dauer der Symptomatik wurden als die relevantesten Determinanten identifiziert.</p>	In der Studie wurde die Diagnose einer axSpA gleichgesetzt mit dem Erfüllen der Klassifikationskriterien	2b
Vastesaeger et al. [310]	2014	1156 Patienten mit AS aus der REGISPONSER-Kohorte	Untersuchung der 2 Messinstrumente zur Erfassung der Krankheitsaktivität	<p>Charakteristika der Kohorte: 74,5% männlich. 84,9% HLA-B27 positiv, 34,6% Enthesitis in der Vorgeschichte, 17% erhalten TNFi Einteilung in 3 Gruppen: hohes BASDAI ≥ 4, hohes ASDAS $\geq 2,1$ oder sehr hohes ASDAS $\geq 3,5$.</p> <p>50.9% haben einen BASDAI ≥ 4. 24.9% haben einen ASDAS $\geq 3,5$ 66.3% haben einen ASDAS $\geq 2,1$</p> <p>Von 568 Patienten mit einem niedrigen BASDAI, hatten 210 Patienten einen ASDAS $\geq 2,1$ und 16 Patienten einen ASDAS $\geq 3,5$. Es gab keine Patienten mit einem BASDAI ≥ 4 und einem ASDAS $< 1,3$.</p>	Die Studie zeigt, dass 37% der Patienten diskrepante Befunde zwischen BASDAI und ASDAS hatten.	2b

Wallman et al. [175]	2015	324 Patienten mit axSpA, die eine TNF-Blocker Therapie bekamen aus dem schwedischen Arthritis Treatment Register.	Vergleich der klinischen Entwicklung sowie Beobachtung der Behandlungsdauer bei Patienten mit nr-axSpA und AS unter TNF-Blocker Therapie in der klinischen Praxis, und Erforschung der Auswirkungen der entzündlichen Aktivität, gemessen durch CRP bei der Behandlungseinleitung.	nr-axSpA: n=86 AS, n=238 Der CRP Wert blieb in der nr-axSpA Gruppe während des Follow-Up niedriger, verglichen mit der AS Gruppe. Kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich klinischer Symptomatik sowie Wirksamkeit einer TNF-Blocker Therapie HR 1.1 (95 % CI, 0.7 - 1.8) Erhöhter Baseline CRP-Wert war in beiden Gruppen mit besseren klinischen Ergebnissen und Therapieadhärenz assoziiert. nr-axSpA: HR 0.2 (95 % CI 0.1 - 0.6) AS: HR 0.5 (95 % CI, 0.3 - 0.9)).	Einzelergebnisse waren schon aus mehreren kleineren Studien bekannt	2b
Wang et al. [216]	2016	2151 Patienten aus dem Rochester Epidemiologie Project.	Untersuchung der Progressionsrate bei Patienten mit nr-axSpA im Vergleich zu Patienten mit AS in einer populationsbasierten Kohorte.	Identifikation von 83 Patienten im untersuchten Zeitraum, die die ASAS Klassifikationskriterien erfüllten und als nr-axSpA klassifiziert wurden. Klinischer Arm: n=65, 0 bis 7 follow-Up Röntgen-Aufnahmen, (median 1), Bildgebungsarm: n=18, 0 bis 4 follow-Up Röntgen-Aufnahmen (median 1). In einem mittleren Follow-Up von 10,6 Jahren entwickelten 16 Patienten eine AS. Wahrscheinlichkeit des Verbleibens als nr-axSpA in 5 Jahren: 93.6% (95%CI 88.3% - 99.2%)	Patienten erfüllen die ASAS Klassifikationskriterien für axSpA, es bleibt unklar ob die Diagnose rheumatologisch gestellt wurde. In der Kohorte konnte nur noch kodierten Diagnosen gesucht werden, so dass die Kodierung einer axSpA ohne radiologische Sakroilitis vor 2015 nur unzuverlässig erfasst wurde.	2b

				<p>in 10 Jahren: 82.7% (95%CI, 74.1% - 92.3%), in 15 Jahren: 73.6% (95%CI, 62.7% - 86.3%)</p> <p>Progression zu AS war deutlich häufiger und schneller unter den Patienten des Bildgebungsarm 28% versus 17%; HR 3.50, 95%CI 1.15-10.6.</p>		
Webers et al. [41]	2015	216 Patienten aus der OASIS-Kohorte (12 Jahre Follow-Up)	Vergleich der Geschlechter beim klinischen Outcome anhand des BASDAI, ASDAS, CRP, BASFI, Lebensqualität und radiologischem Schaden mittels mSASSS	72,3% männlich Im Vergleich Männer zu Frauen: BASDAI 3,2 vs. 3,9, p=0,03, ASDAS-CRP 2,7 vs. 2,8 , p=0,74 BASFI 3,5 vs. 3,2, p=0,44 mSASSS 13,8 vs. 6,5, p=0,02	Männer haben mehr strukturellen Schaden Keinen Unterschied in den anderen Parameter. Insgesamt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Geschlechtern	2b
Weisman et al. [185]	2013	5103 Patienten aus der „National Health and Nutrition Examination Survey“ Einschlusskriterium: 20-69 Jahren, vollständige Daten.	Prävalenz des entzündlichen Rückenschmerzes in den USA	Nach Calin-Kriterien 5% (95%CI 4,2%-5,8%), nach ESSG-Kriterien 5,6% (95%CI 4,7%-6,5%), Berliner Kriterien Version 8a 5,8% (95%CI 5:2%-6,4%) und Berliner Kriterien Version 7b 6% (95%CI 4,9%-7,1%).	Prävalenz schwankte zwischen 5-6%.und unterschied sich nicht zwischen den unterschiedlichen Kriterien-Sets für entzündlichen Rückenschmerz Keine großen Unterschiede zwischen den Altersgruppen und zwischen Männern und Frauen, jedoch bei einzelnen Kriterien-Sets geringe Unterschiede zwischen den ethnischen Gruppen.	2b

					Berliner-Kriterien galten nur für Menschen <50 Jahren.	
Wendling et al. [94]	2014	2115 TNF-naive Patienten mit AS ohne Uveitis in der Vorgeschichte. Daten aus der „Truven Health MarketScan Commercial Claims“ research database Ausschlusskriterien: Rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Psoriasisarthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa	Risiko einer Uveitis bei Beginn einer TNFi-Therapie mit ETN, IFX oder ADA	717 Patienten mit ADA, 1087 Patienten mit ETN und 311 mit IFX. Die durchschnittliche Dauer bis zu einer Uveitis unter ADA 243 Tage, ETN 182 Tage und IFX 144 Tage. Inzidenzrate am niedrigsten bei ADA mit 2,4%, am höchsten bei ETN mit 4,5%. Das Risiko einer Uveitis war 1,9fach höher bei Patienten mit ETN verglichen zu ADA (95% CI 1,1-3,31)	ADA ist mit einem niedrigerem Risiko an einer Uveitis zu erkranken assoziiert	2b
Wysham et al. [161]	2017	Alle AS Patienten aus dem Healthcare Cost and Utilization Project- Nationwide Inpatient Sample (HCUP-NIS) in USA	Analyse der Mortalität bei hospitalisierten AS Patienten	Identifikation von 12484 stationären Aufnahmen von AS Patienten und 267 Tode bei Patienten mit AS in dem Zeitraum 2007-2011 Mortalität bei AS: HWS Fraktur mit Rückenmarksverletzung: OR13.43 (95% CI 8.00–22.55) Sepsis: OR 7.63 (95% CI 5.62–10.36) Erhöhte Sterblichkeit bei hospitalisierten AS Patienten mit Halswirbelsäulenfraktur OR 1.61, (95% CI 1.16–2.22)	Bei hospitalisierten AS Patienten, ist die HWS-Fraktur eine der Hauptursachen für die Mortalität.	2b
Zhao et al. [597]	2016	238 axSpA Patienten aus Großbritannien	Beziehung zwischen Zigarettenkonsum und Krankheitsaktivität sowie	BASDAI 5,2 (95% CI 3,0-7,5) bei Nichtrauchern 6,0 (95% CI 4,1-8,2) bei Exrauchern und	Nikotinkonsum ist assoziiert mit erhöhter Krankheitsaktivität, Krankheitsaktivität	2b

			<p>körperlicher Funktionsfähigkeit</p>	<p>6,5 (95% CI 3,6-7,6) bei Rauchern p=0,132, ASDAS 2,39 bei Nichtrauchern, 3,28 bei Exrauchern, 2,96 bei Rauchern p=0,001</p> <p>BASFI 5,0 bei Nichtrauchern, 6,9 bei Exrauchern, 5,9 bei Rauchern, p=0,116</p> <p>Patienten mit höherem Nikotinkonsum hatten eine höhere Krankheitsaktivität: 21-40 PY: BASDAI Beta-Koeffizient 1,6 ,(95% CI 0,28-2,95), BASFI 2,1 (0,42-4,80) und ASDAS 0,82 (0,14-1,51), >40 PY: BASDAI 2,6 (0,54-3,56), BASFI 3,2 (0,76-5,71) und ASDAS</p>	<p>korreliert mit der Höhe des Zigarettenkonsums.</p>	
--	--	--	--	---	---	--

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

Tabelle 13: Evidenztabelle für sämtliche in der Leitlinie zitierte kontrollierte Studien, Studiencharakteristika

Referenz	Jahr	Studien typ	Patientenkoll ektiv	Drop- out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Ergebnis	Bemerkung	Ev id en z
Altan et al. [340]	2012	RCT	Insgesamt: 55 Patienten mit AS Pro Arm: Pilates: 30 Kontroll- gruppe: 25	Interven- tion: 1 Kontrol- lgruppe : 1	Pilates Übungen (1 Stunde, 3mal pro Woche) für 12 Wochen, dann Pause für 12 Wochen und Reevaluation der Patienten in Woche 24.	Vorheriges Standard- Therapiepr ogramm ohne Pilates	BASFI nach 24 Wochen,	Intervention: BASFI- Baseline: 2,4±1,6, BASFI-FU: 1,7±1,6 Kontrollgruppe: BASFI- Baseline: 2,2±1,6, BASFI-FU: 2,3±2,1	Pilates-Übungen bewirken einen positiven Effekt auf die Körperliche Funktionsfähigk eit für 24 Wochen.	1b
Baeten et al. [485]	2015	RCT	MEASURE 1 Insgesamt: 371 Patienten mit AS Pro Arm: Secukinumab 75mg: 124 Secukinumab 150mg: 125 Placebo: 122 MEASURE 2 Insgesamt: 219 Patienten mit AS Pro Arm: Secukinumab 75mg: 73 Secukinumab 150mg: 72	MEAS URE 1 Secuki numab 75mg: 13 Secuki numab 150mg: 19 Placeb o: 20 MEAS URE 2 Secuki numab 75mg: 13	MEASURE 1 Secukinumab i.v. 10mg/kg KG in Woche 0,2 und 4 dann s.c. 75mg alle 4 Wochen ab Woche 8 bis Woche 52 MEASURE 2 Secukinumab 75mg s.c. in Woche 0,1,2,3 und dann alle 4 Wochen ab Woche 4 bis Woche 52	MEASURE 1 Placebo in Woche 0,2,4 und dann alle 4 Wochen ab Woche 8 bis Woche 16. dann wieder Randomisie rung entweder Secukinum ab 75mg oder Secukinum ab 150mg	ASAS-20 in Woche 16	MEASURE 1 Secukinumab 75mg ASAS-20: 60% Secukinumab 150mg ASAS-20: 61% Placebo ASAS-20: 29% MEASURE 2 Secukinumab 75mg ASAS-20: 41% Secukinumab 150mg ASAS-20: 61% Placebo ASAS-20: 28%	Secukinumab 150 mg s.c. mit entweder s.c. oder i.v. Aufdosierung reduziert deutlich die Krankheitsaktivität bei Patienten mit AS. Secukinumab 75 mg s.c. reduziert die Krankheitsaktivität nur nach einer höheren i.v. Aufdosierung	1b

			Placebo: 74	Secukinumab 150mg: 11 Placebo: 14		MEASURE 2 Placebo in Woche 0,1,2,3 und dann alle 4 Wochen ab Woche 4 bis Woche 16. dann wieder Randomisierung entweder Secukinumab ab 75mg oder Secukinumab ab 150mg				
Balazset al. [385]	2016	RCT	Insgesamt: 1015 Patienten mit AS Pro Arm: Part I Naproxen:157 Etoricoxib 60mg:702 Etoricoxib 90mg:156 Part II Naproxen:142 Etoricoxib 60mg:314 Etoricoxib 90mg:463 (145+318)	Naproxen:26 Etoricoxib 60mg:102 Etoricoxib 90mg:50	Etoricoxib 90mg pro Tag von Woche 1 bis Woche 26 Etoricoxib 60mg pro Tag von Woche 1 bis Woche 6 (Part I), weitere Randomisierung Etoricoxib 60mg von Woche 7 bis Woche 26 und Etoricoxib 90mg von Woche 7 bis Woche 26.	Naproxen 1000mg pro Tag von Woche 1 bis Woche 26	Zeitgewichteter durchschnittlicher Wechsel der Rückenschmerz-Intensität (100-mm VAS) von der Baseline über 6 Wochen.	Part I Kein Unterschied in den Gruppen. Etoricoxib 60mg versus Naproxen: Unterschied bei LS Means 1.59, 95%CI, -2.19 – 5.37 Etoricoxib 90mg versus Naproxen: Unterschied bei LS Means -0.64, 95%CI, -5.47 – 4.19 In beiden Parts (I und II) war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (AEs), Medikamentenbezogene AES und schwerwiegende	Beide Dosen von Etoricoxib waren der Naproxen Dosis nicht unterlegen. Alle Behandlungen waren gut verträglich.	1b

								unerwünschte Ereignisse (SAEs) ähnlich zwischen den 3 Behandlungsgruppen.		
Bao et al. [455]	2014	RCT	Insgesamt: 213 Patienten mit aktiver AS Pro Arm: Golimumab: 108 Placebo: 105	Golimumab: 6 Placebo: 4	Golimumab 50mg alle 4 Wochen von Woche 0 bis Woche 48.	Placebo von Woche 0 bis Woche 20. dann Golimumab 50 mg von Woche 24. bis Woche 48.	ASAS-20 in Woche 14	Intervention: ASAS-20: 49.1%. Placebo: ASAS-20: 24.8%.	Golimumab reduziert deutlich die Krankheitsaktivität und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit sowie HRQoL bei chinesischen Patienten mit aktiver AS	1b
Coates et al. [545]	2017	RCT	Insgesamt: 180 Patienten mit AS Pro Arm: Alendronsäure 70mg/Woche: 88 Placebo: 92	Alendronsäure: 15 Placebo: 18	Alendronsäure 70mg/Woche	Placebo	Reduktion von BAS-G in 2 Jahren	Intervention: BAS-G - 0.21 Placebo: BAS-G -0.42 p=0.57	Kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen	1b
Deng et al. [536]	2012	RCT	Insgesamt: 111 Patienten mit AS nach einer 12-wöchigen Therapie mit Etanercept, es wurden die Patienten randomisiert, die ein ASAS 20 Ansprechen in Woche 12 zeigten, Etanercept	Thalidomid: 7 Sulfasalazin: 4 NSAR: 0	Thalidomid 150 mg einmal/Tag;	Sulfasalazin 1 g zweimal/Tag Kontinuierliche NSAR	Rezidivrate nach Absetzen von Etanercept innerhalb einer Periode von einem Jahr <i>Definition des Rezidivs:</i> Anstieg von 2 oder mehr des BASDAI Punkten im Vergleich mit dem minimalen BASDAI-Wert während der	Thalidomid: 60.0 % (18/30) Sulfasalazin: 84.8 % (28/33) NSAR: 89.2 % (33/37)	Unter Thalidomid traten weniger Rezidive auf als in den beiden anderen Gruppen, Thalidomidhaltige Medikamente sind in Deutschland zur Behandlung des multiplen Myeloms zugelassen, für	2b

			wurde nach Woche 12 nicht fortgeführt Pro Arm: Thalidomid: 37 Sulfasalazin: 37 Kontinuierliche NSAR: 37				Etanercept-Therapie, oder ein Rückfall auf 80% des BASDAI Ausgangswertes		die Indikation AS besteht keine Zulassung.	
Deodhar et al. [456]	2018	RCT	Insgesamt: 208 Patienten mit AS Pro Arm: Golimumab: 105 Placebo: 103	Golimumab: 1 Placebo: 4	Golimumab 2mg/kg intravenös in Woche 0,4,12 und dann alle 8 Wochen	Placebo in Woche 0,4 und 12 Crossover auf Golimumab in Woche 16 und Woche 20, dann alle 8 Wochen	ASAS20 in Woche 16	Intervention: ASAS20 in Woche 16: 73.3% BASDAI50 in Woche 16: 41% ΔBASFI: -2,4 ≥1 Unerwünschte Ereignisse: 32,4% Bis Woche 28 hatten 2 Patienten ein schweres unerwünschtes Ereignis Placebo: ASAS20 in Woche 16: 26.2%; BASDAI50 in Woche 16: 14,6% ΔBASFI: -0,5 ≥1 Unerwünschte Ereignisse: 23,3%	Golimumab als i.v. Applikation ist bei Patienten mit AS ebenfalls wirksam	1b
Dougados et al. [387]	2014	RCT	Insgesamt: 90 Patienten mit axSpA und begleitender NSAR Therapie Pro Arm:	Etanercept: 13 Placebo: 18	Etanercept 50mg/Woche Die NSAR sollten gemäß der klinischen Symptomatik vom Patienten reduziert bzw	Placebo Die NSAR sollten gemäß der klinischen Symptomatik vom Patienten reduziert	Veränderung des ASAS-NSAID Scores in Woche 8	Intervention: ASAS-NSAID Score -63.9 (6.1) Placebo: ASAS-NSAID Score -36.6 (5.9)	Etanercept zeigte einen klinisch relevanten NSAR Einsparungseffekt.	1b

			Etanercept 50mg /Woche: 42 Placebo: 48		abgesetzt werden	bzw abgesetzt werden				
Dougados et al. [457]	2014	RCT	Insgesamt: 215 Patienten mit nr-axSpA Pro Arm: Etanercept: 106 Placebo: 109	Etanercept: 6 Placebo: 1 Open-Label Phase: 8	Etanercept 50mg/ Woche von Woche 0 bis Woche 24.	Placebo von Woche 0 bis Woche 12. dann Etanercept 50mg/ Woche von Woche 13. bis Woche 24.	ASAS-40 in Woche 12	Intervention: ASAS-40: 32% Placebo: ASAS-40: 16%	Etanercept reduziert deutlich die Krankheitsaktivität und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit in 12 Wochen bei Patienten mit nr-axSpA	1b
Huang et al. [458]	2014	RCT	Insgesamt: 344 Patienten mit AS. Pro Arm: Adalimumab: 229 Placebo: 115	Adalimumab: 8 Placebo: 4	Adalimumab 40mg alle 2 Wochen, von Woche 0 bis Woche 24.	Placebo von Woche 0 bis Woche 12. dann Adalimumab 40mg alle 2 Wochen von Woche 13. bis Woche 24.	ASAS-20 in Woche 12	Intervention: ASAS-20: 67.2%. Placebo: ASAS-20: 30.4%.	Adalimumab reduziert deutlich die Krankheitsaktivität und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit sowie HRQoL bei chinesischen Patienten mit aktiver AS. Die in dieser Studie berichtete Wirksamkeit einer Adalimumab Therapie ist damit vergleichbar zu den in Europa	1b

									durchgeführten Studien	
									Ein Patient erkrankte während der Studie an Tuberkulose	
Jennings et al. [336]	2015	RCT	Insgesamt: 70 Patienten mit AS Pro Arm: Intervention: 35 Kontrollgruppe: 35	Intervention: 1 Kontrollgruppe: 2	Walking (50 Min) und dann Stretching-Übungen (30 Min) 3 Mal/Woche für 12 Wochen	Stretching-Übungen 30 Min, 3 Mal/Woche für 12 Wochen	BASFI in Woche 24	Intervention: BASFI-Baseline: 4.28±2.78, BASFI-FU: 3.47±2.48 Kontrollgruppe: BASFI-Baseline: 4.27±2.32, BASFI-FU: 3.73±2,19	Kein Unterschied in den Gruppen. Sowohl das Aerobic-Training verbunden mit Stretching-Übungen, als auch nur die Stretching-Übungen zeigten einen positiven Effekt auf die körperliche Funktionsfähigkeit.	2b
Karahan et al. [351]	2016	RCT	Insgesamt: 60 Patienten mit AS Pro Arm: Intervention: 30 Kontrollgruppe: 30	Intervention: 2 Kontrollgruppe: 1	Exergames, 30 Min, 5Mal/Woche für 8 Wochen	Kein Übungsprogramm	BASFI in Woche 8	Intervention: BASFI-Baseline: 3,7±1,5, BASFI-FU: 2,9±1,3 Kontrollgruppe: BASFI-Baseline: 3,9±1,6, BASFI-FU: 3.9±1,7	Die Exergames verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.	2b
Karamanlioglu et al. [371]	2016	RCT	Insgesamt: 52 Patienten mit AS Pro Arm:	Intervention: 0 Kontrollgruppe: 0	US Therapie paravertebral zervikal, thorakal und lumbal bsd. für	Placebo US Therapie Übungsprogramm 30 Min täglich	Kein primärer Endpunkt angegeben	Verbesserung der Parameter BASMI, Tragus-Wand Abstand, Globalbeurteilung durch Arzt und Patient	Die Ultraschall Therapie erhöht den Effekt der Übung bei Patienten mit AS	2b

			Intervention: 27 Kontrollgruppe: 25		5 Min jeweils, plus Übungsprogramm 30 Min täglich für 2 Wochen (insgesamt 10 Sitzungen) Dann Fortführung des Übungsprogramms im häuslichen Bereich 5mal pro Woche 30 Min täglich für 4 Wochen	für 2 Wochen (insgesamt 10 Sitzungen) Dann Fortführung des Übungsprogramms im häuslichen Bereich 5mal pro Woche 30 Min täglich für 4 Wochen		nach 2 Wochen sowie Schmerz, PGA, DGA, BASDAI, ASDASCRP, ASDAS-ESR, lumbal seitliche Flexion, modifiziertes Schober Test und ASQoL nach 6 Wochen in der US-Gruppe.		
Khanna Sharma et al. [534]	2018	RCT	Insgesamt: 67 Patienten mit AS Pro Arm: Sulfasalazin: 33 Placebo: 34	Sulfasalazin: 2 Placebo: 1	Sulfasalazin 1g/d in Woche 0, 1,5g/d in Woche 2 und 2g/d ab Woche 3 bis Woche 24 Kontinuierliche Etoricoxib Therapie (90mg/d) wurde empfohlen	Placebo von Woche 0 bis Woche 24 Kontinuierliche Etoricoxib Therapie (90mg/d) wurde empfohlen	Reduktion des ASDAS in 6 Monaten	Sulfasalazin ASDAS: -1,33 Placebo ASDAS: -0,75.	Eine ASDAS Remission von < 1.3 wurde in keiner der Gruppen erzielt	2b
Kjeken et al. [343]	2013	RCT	Insgesamt: 100 Patienten mit AS Pro Arm: Intervention: 51 Kontrollgruppe: 49	Intervention: 14 Kontrollgruppe: 14	3 wöchiges Rehabilitationsprogramm	Standradbehandlung (Vorstellung beim Rheumatologen oder Hausarzt,	BASDAI und BASFI nach 4 Monaten	Intervention: BASDAI-Baseline: 57,8, BASDAI-FU: 43,2 BASFI-Baseline: 38,6, BASFI-FU: 33,6 Kontrollgruppe: BASDAI-Baseline: 56,9, BASDAI-FU: 57,5	Ein 3 wöchiges Rehabilitationsprogramm zeigt einen positiven Effekt auf die Krankheitsaktivität	2b

						Physiotherapie, Selbstmanagement im Sinne von körperlicher Aktivität und regelmäßigen Übungen		BASFI-Baseline: 42,4, BASFI-FU: 39,6		
Landewé et al. [459]	2014	RCT	Insgesamt: 325 Patienten mit axSpA, inkl. AS und nr-axSpA Pro Arm: Certolizumab 400mg: 107 Certolizumab 200mg: 111 Placebo: 107	Certolizumab 400mg: 9 Certolizumab 200mg: 6 Placebo: 12	Certolizumab 400mg alle 4 Wochen von Woche 0 bis Woche 24	Certolizumab ab 200mg alle 2 Wochen von Woche 0 bis Woche 24 Placebo von Woche 0 bis Woche 24. Early escape in Woche 16: ,27 Patienten erhielten CZP 200mg und 29 Patienten erhielten CZP 400mg	ASAS-20 in Woche 12	Certolizumab 400mg ASAS-20: 63,6% Certolizumab 200mg ASAS-20: 57,5% Placebo ASAS20: 38,3%	Certolizumab reduziert deutlich die Krankheitsaktivität bei Patienten mit axSpA. Kein signifikanter Unterschied in beiden CZP Dosierungsregime und zwischen AS und nr-axSpA Patienten.	1b
Masiero et al. [344]	2014	RCT	Insgesamt: 69 Patienten mit AS unter	Rehabilitation: 1	Patientenschulung mit Fokus auf	Patientenschulung mit Fokus auf	Klinische Variablen wurden an Baseline, Woche 6	Die Rehabilitationsgruppe erzielte eine	Da für die klinischen Variablen	2b

			TNF-Blocker Therapie Pro Arm: Rehabilitation: 22 Patientenschulung: 24, Kontrollgruppe: 23	Patientenschulung: 2, Kontrollgruppe: 2	Verhaltensintervention (2 Sitzungen, jeweils 3 Stunden) dann Rehabilitationssprogramm (12 Sitzungen, 2ml pro Woche, für 1 Stunde), dann wurde eine Fortführung der gelernten Übungen im häuslichen Bereich.	Verhaltensintervention (2 Sitzungen, jeweils 3 Stunden) Kontrollgruppe: Kein Übungsprogramm	und Woche 54 erhoben, kein primärer Endpunkt genannt	Besserung in allen Endpunkten, im Gegensatz zu der Verhaltensintervention und den Kontrollen	lediglich die Mittelwerte pro Gruppe angegeben werden, können die Gruppen nicht valide miteinander verglichen werden.	
Niedermann et al. [338]	2013	RCT	Insgesamt: 106 Patienten mit AS Pro Arm: Training Gruppe: 53 Kontrollgruppe: 53	Trainingsgruppe: 4 Kontrollgruppe: 3	Kardiovaskuläres Training, 30Min 2mal/Woche und Flexibilitätsübung, 1 Stunde/Woche für 12 Wochen	Diskussionsgruppen, 2,5 Stunden/Monat und Flexibilitätsübung, 1 Stunde/Woche für 12 Wochen	Körperliche Fitness, in Woche 12, gemessen in Watt mit einem submaximum Fahrrad Test nach der körperlichen Arbeit Kapazität 75%.	Trainingsgruppe: Körperliche Fitness 90.32W ± 4.52W Kontrollgruppe: Körperliche Fitness 109.84W±4.72W	Das kardiovaskuläre Training und die Flexibilitätsübungen erhöhen die Fitness und reduziert den Schmerz bei Patienten mit AS	1b

Park et al. [460]	2013	RCT	<p>Insgesamt: 250 Patienten mit aktiver axSpA</p> <p>Pro Arm: CT-P13 (Biosimilar Infliximab (Inflectra®): 125 Infliximab Originator: 125</p>	CT-P13: 12 Infliximab: 9	CT-P13 5mg/kg KG, i.v. Wochen 0, 2 und 6 und dann alle 8 Wochen bis Woche 30.	Infliximab 5mg/kg KG, i.v. Wochen 0, 2 und 6 und dann alle 8 Wochen bis Woche 30.	Area under curve (AUC) und maximale Serumkonzentration (C _{max} , steady state) zwischen Woche 22 und 33.	CT-P13 AUC: 32.765,8 µgh/ml Infliximab AUC: 31.359,3 µgh/ml CT-P13 C _{max,ss} : 147.0 µg/ml Infliximab C _{max,ss} : 144.8 µg/ml	Die PK Profile von CT-P13 und Infliximab waren äquivalent bei Patienten mit aktiver AS. Kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen bezüglich Verträglichkeit, Wirksamkeit und Sicherheit.	1b
Pavelka et al. [487]	2017	RCT	<p>Insgesamt: 226 Patienten mit AS</p> <p>Pro Arm: Secukinumab 300mg: 76 Secukinumab 150mg: 74 Placebo: 76</p>	Secukinumab 300mg: 11 Secukinumab 150mg: 10 Placebo: 6	Secukinumab 10mg/kg i.v. in Woche 0,2 und 4, dann Secukinumab 300mg s.c. alle 4 Wochen, oder Secukinumab 150mg s.c. alle 4 Wochen.	Placebo in Woche 0,2,4 und dann alle 4 Wochen ab Woche 8 bis Woche 16. dann wieder Randomisierung entweder Secukinumab ab 300mg oder Secukinumab ab 150mg s.c.	ASAS20 in Woche 16	Secukinumab IV-300mg ASAS20 in Woche 16: 60,5% Secukinumab IV-150mg ASAS20 in Woche 16: 58,1% Placebo ASAS20 in Woche 16: 36,8%	Secukinumab (entweder 300mg oder 150mg s.c.) mit i.v. Aufdosierung reduziert deutlich die Krankheitsaktivität bei Patienten mit AS.	1b

Pedersen et al. [252]	2016	RCT	Insgesamt: 52 Patienten mit axSpA Pro Arm: Adalimumab: 25 Placebo: 27	Adalimumab: 3 Placebo: 7	Adalimumab 40mg alle 2 Wochen, von Woche 0 bis Woche 48.	Placebo von Woche 0 bis Woche 12. dann Adalimumab 40mg alle 2 Wochen von Woche 13. bis Woche 48.	Mindestens 50% Reduktion des BASDAIs oder Reduktion von 20mm der VAS des BASDAIs in Woche 24	Adalimumab Response in Woche 12: -52% Placebo BASDAI50 Response in Woche 12: -22,2% Unter Adalimumab klinisch signifikante Verbesserung des ASDAS um $\geq 1,1$ in Woche 12: 48,1%, verglichen mit der Placebo Gruppe von nur 7,4% Reduktion der Entzündung im MRT in Woche 12: Adalimumab: Berlin Score:-62% SPARCC Score: -58% Placebo Berlin Score:-5% SPARCC: -12%	Adalimumab reduziert die Krankheitsaktivität der Patienten mit axSpA sowie die Entzündung in der MRT innerhalb von 12 Wochen	1b
Rodriguez et al. [595]	2013	RCT	Insgesamt: 802 Patienten mit AS Pro Arm: Bildungsgruppe: 410 Kontrollgruppe: 392	Bildungsgruppe: 29 Kontrollgruppe: 17	Ein 2stündige informative Sitzung über die Krankheit und die Durchführung eines nicht beaufsichtigten Bewegungsprogramms im häuslichen Bereich	Kein Übungsprogramm	BASDAI und BASFI in Woche 24	Bildungsgruppe: BASDAI: -0,65, BASFI: -0,54 Kontrollgruppe: BASDAI: -0,37, BASFI: -0,21 Die nach Alter, Geschlecht und Bildung adjustierte Analyse mit Angabe der mittleren Differenz war zwischen den Gruppen positiv:	Geschulte Patienten haben eine niedrigere Krankheitsaktivität als nicht-geschulte Patienten, allerdings ist der Effekt nur gering.	1b

								BASDAI 0.32 (95%CI 0.10-0.54), BASFI 0.31 (95%CI 0.12-0.51)		
Rosu et al. [339]	2013	RCT	Insgesamt: 96 Patienten mit AS Pro Arm: Interventionsgruppe: 48 Kontrollgruppe: 48	Interventionsgruppe: 0 Kontrollgruppe: 0	Pilates, McKenzie und Heckscher Übungen 50 Min 3mal/Woche für 48 Wochen	Klassisches kinetisches Programm	Pulmonale Funktion (Thoraxexkursion und Vitalkapazität (VC) in Woche 48	Interventionsgruppe: CE (Thoraxexkursion, cm) +1,94, VC(%) +6,13 Kontrollgruppe: CE (Thoraxexkursion, cm) +0,53, VC(%) -0,49	Ein multimodales Training, welches Pilates, McKenzie und Heckscher Übungen kombiniert, verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit, die Krankheitsaktivität und die Lungenfunktion.	1b
Sieper et al. [202]	2013	RCT	Insgesamt: 1072 Patienten mit chronischem Rückenschmerz >3 Monate und Beginn >45. Lebensjahr. Pro Arm: Strategie 1: 504 Strategie 2: 568	Strategie 1: 10 Strategie 2: 13	Strategie 1: entzündlicher Rückenschmerz (ERS), oder HLA-B27 Positivität oder Sakroiliitis in MRT	Strategie 2: zwei der folgenden: IBP, HLAB27, Sakroiliitis, Familienanamnese für axSpA, gutes Ansprechen auf NSAR, extraartikuläre Manifestationen.	Anteil der Patienten, bei denen eine axSpA anhand einer Überweisungsstrategie diagnostiziert wurde	Strategie 1: Diagnose einer axSpA bei 35.6% Patienten. Strategie 2: Diagnose einer axSpA bei 39.8% Patienten. Unterschied zwischen Gruppen: 4.40%, 95% CI, -7.09% - 15.89%. Entzündlicher Rückenschmerz war das häufigste Überweiskriterium (94,7% der Fälle), zeigte hohe Konkordanz (85,4%) mit den Bewertungen von Rheumatologen und hatte eine Sensitivität >85% und Spezifität <50%.	Bei 1/3 der Patienten konnte mit dieser Überweisungsstrategie die Diagnose einer axSpA gestellt werden	1b

Sieper et al. [497]	2013	RCT	<p>BUILDER-1 Part 1 Insgesamt: 102 Patienten mit AS (TNF a Blocker naiv) Pro Arm: Tocilizumab: 51 Placebo: 51</p> <p>BUILDER-1 Part 2 Insgesamt: 204 Patienten mit AS (TNF a Blocker naiv) Pro Arm: Tocilizumab: 152 Placebo: 51</p> <p>BUILDER-2 Insgesamt: 113 Patienten mit AS (TNF inadequate Response) Pro Arm: Tocilizumab: 91 Placebo: 22</p>	<p>BUILDER-1 Part 1 Tocilizumab: 3 Placebo: 0</p>	<p>BUILDER-1 Part 1 Tocilizumab 8mg/kg KG alle 4 Wochen von Woche 0 bis Woche 12.</p> <p>BUILDER-1 Part 2 Tocilizumab 8mg/kg KG oder 4mg/kg KG alle 4 Wochen von Woche 0 bis Woche 24.</p> <p>BUILDER-2 Tocilizumab 8mg/kg KG oder 4mg/kg KG alle 4 Wochen von Woche 0 bis Woche 24.</p>	<p>BUILDER-1 Part 1 Placebo von Woche 0 bis Woche 12.</p> <p>BUILDER-1 Part 2 Placebo von Woche 0 bis Woche 24.</p> <p>BUILDER-2 Placebo von Woche 0 bis Woche 24.</p>	ASAS-20 in Woche 12	<p>Tocilizumab: ASAS-20: 37,3%. Placebo: ASAS-20: 27,5%.</p> <p>Aufgrund der Interims-Analyse zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit der Patienten in der BUILDER-1 Teils 1 Studie, wurden die Studien vorzeitig beendet.</p>	Die BUILDER-1 Studie konnte keine Wirksamkeit der Tocilizumab Therapie bei Patienten mit AS demonstrieren.	1b
Sieper et al. [427]	2013	RCT	<p>Insgesamt: 185 Patienten mit nr-axSpA Pro Arm: Interventionsgruppe: 91 Kontrollgruppe: 94</p>	<p>Interventionsgruppe: 4 Kontrollgruppe: 2</p>	<p>Adalimumab 40mg alle 2 Wochen, von Woche 0 bis Woche 12.</p>	<p>Placebo von Woche 0 bis Woche 12.</p>	ASAS40 in Woche 12	<p>Adalimumab ASAS40 in Woche 12: 36% Placebo ASAS40 in Woche 12: 15%</p>	Bei Patienten mit nr-axSpA, führt Adalimumab zu einer wirksamen Kontrolle der Krankheitsaktivität, verminderten Entzündung und Verbesserung	1a

									der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo	
Sieper et al. [391]	2015	RCT	Insgesamt: 167 Patienten mit AS Pro Arm: Diclofenac kontinuierlich: 85 Diclofenac bei Bedarf: 82	Diclofenac kontinuierlich: 23 Diclofenac bei Bedarf: 22	Diclofenac kontinuierlich 150 mg täglich für 2 Jahre	Diclofenac bei Bedarf für 2 Jahre	Differenz des mSASSS (modified Stocke Ankylosing Spondylitis Spine Score) in Woche 104	In der Diclofenac Gruppe mit kontinuierlicher NSAR Medikation war die mSASSS- Progression numerisch höher (1.28 (95%CI 0.7-1.9) als in der Diclofenac bei Bedarf Gruppe mit 0,79 (95%CI 0.2-1.4).	Die kontinuierliche Einnahme von Diclofenac für 2 Jahre reduziert nicht den radiologischen Progress bei Patienten mit AS. Die Subgruppe mit erhöhtem CRP zeigte ebenfalls eine numerisch höhere Progression in der Gruppe mit kontinuierlicher NSAR Therapie.	1b
Sieper et al. [496]	2014	RCT	Insgesamt: 301 Patienten mit AS Pro Arm: Sarilumab 100mg s.c. alle 2 Wochen: 49 Sarilumab 150mg s.c. alle 2 Wochen: 50 Sarilumab 100mg s.c./Woche: 52	Sarilumab 100mg s.c. alle 2 Wochen n: 6 Sarilumab 150mg s.c. alle 2 Wochen n: 10	Sarilumab 100mg s.c. alle 2 Wochen	Sarilumab 150mg s.c. alle 2 Wochen Sarilumab 100mg s.c./Woche Sarilumab 200mg s.c. alle 2 Wochen Sarilumab 150mg s.c./Woche	ASAS-20 in Woche 12	Sarilumab 100mg s.c. alle 2 Wochen ASAS-20: 24,5% Sarilumab 150mg s.c. alle 2 Wochen ASAS-20: 30,0% Sarilumab 100mg s.c./Woche ASAS-20: 19,2% Sarilumab 200mg s.c. alle 2 Wochen ASAS-20: 30,0%	Sarilumab s.c. zeigte keine Wirksamkeit bei Patienten mit AS	1b

			Sarilumab 200mg s.c. alle 2 Wochen: 50 Sarilumab 150mg s.c./Woche: 50 Placebo: 50	Sarilumab 100mg s.c./Woche: 8 Sarilumab 200mg s.c. alle 2 Wochen: 3 Sarilumab 150mg s.c./Woche: 8 Placebo: 4		Placebo		Sarilumab 150mg s.c./Woche ASAS-20: 38,0% Placebo ASAS-20: 24,0%		
Sieper et al. [380]	2013	RCT	Insgesamt: 158 Patienten mit früher (<3 Jahre Symptomdauer) axSpA Pro Arm: Infliximab und Naproxen: 106 Placebo und Naproxen: 52 Alle Patienten mussten einen Nachweis für ein KM Ödem in den SIG haben und durften keine	Naproxen und Infliximab: 10 Naproxen und Placebo: 7	Naproxen 1000 mg/Tag und Infliximab 5 mg/kg in Woche 0, 2, 6, 12, 18 und 24.	Naproxen 1000 mg/Tag und Placebo in Woche 0, 2, 6, 12, 18 und 24.	ASAS-Kriterien für partielle Remission in Woche 28	NPX+IFX ASAS-Remission: 61,9% NPX+PBO ASAS-Remission: 35,3%	Patienten mit einer Kombinationstherapie hatten eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit eine partielle Remission zu erreichen als Patienten mit einer NSAR Monotherapie. Allerdings erreichten auch 35.3% der Patienten mit einer NSAR Monotherapie	1b

			kontinuierliche NSAR Therapie in der Vergangenheit gehabt haben.						den Endpunkt der partiellen Remission.	
Sieper et al. [516]	2014	RCT	Insgesamt: 80 Patienten mit früher (<3 Jahre Symptomdauer) axSpA, in ASAS partieller Remission in Woche 28 von der kontrollierten Studie mit Infliximab (INFAST Part 1) [380] Die Infliximab Therapie wurde abgesetzt. Pro Arm: Naproxen: 40 Kontrollgruppe : 40	Naproxen: 8 Kontrollgruppe : 8	Naproxen 1000mg/d oder 500mg/d bei Unverträglichkeit (open Label Phase)	Keine Therapie	Anzahl der Patienten in ASAS partieller Remission in Woche 52.	Intervention: 19 von 40 Patienten in ASAS partieller Remission (47,5%) Kontrollgruppe: 16 von 40 Patienten in ASAS partieller Remission (40%)	Die Krankheitsaktivität blieb bis Woche 52 gering, nachdem Patienten in partieller Remission erneut auf zwei Gruppen (Placebo vs. NSAR) randomisiert wurden	1b
Turan et al. [370]	2014	RCT	Insgesamt: 66 Patienten mit AS. Pro Arm: Magnet Feld Therapie: 35 Placebo: 31	Magnet Feld Therapie: 0 Placebo: 0	Magnet Feld Therapie (2Hz) an der Hüfte bsd. für jeweils 20 Minuten plus Physiotherapie, insgesamt	Placebo Magnet Feld Therapie (2Hz) an der Hüfte bsd. für jeweils 20	Harris hip assessment index in Monat 1,3 und 6 (10-Punkt-Skala zur Beurteilung von Schmerz, Funktion, Deformation und	Intervention: Harris hip assessment index in Monat 1: 91 (79.72–97) Harris hip assessment index in Monat 3: 92 (86–97)	Kein Unterschied in den Gruppen.	1b

					15 Sitzungen (einmal täglich)	Minuten plus Physiotherapie, insgesamt 15 Sitzungen (einmal täglich)	Bewegungsumfang des Gelenkes.	Harris hip assessment index in Monat 6: 95 (84–97) Placebo: Harris hip assessment index in Monat 1: 90 (75–95) Harris hip assessment index in Monat 3: 93 (83–97) Harris hip assessment index in Monat 6: 89 (71.72–97)		
Walker et al. [384]	2016	RCT	Insgesamt: 300 Patienten mit AS Pro Arm: Celecoxib 200mg: 107 Celecoxib 400mg: 108 Diclofenac: 115	Celecoxib 200mg: 23 Celecoxib 400mg: 20 Diclofenac: 26	Celecoxib 200mg/d von Woche 0 bis Woche 12	Celecoxib 400mg/d von Woche 0 bis Woche 12 Diclofenac 50mg 3mal/d von Woche 0 bis Woche 12	Mittlere Reduktion der globalen Schmerzintensität (Visuelle Analogskala) in Woche 12	Celecoxib 200mg globale Schmerzintensität: - 25,8mm Celecoxib 400mg globale Schmerzintensität: - 30,6mm Diclofenac globale Schmerzintensität: - 28,2mm Celecoxib 200mg ASAS-20: 51,4% Celecoxib 400mg ASAS-20: 60,2% Diclofenac ASAS-20: 57,4%	Sowohl Celecoxib als auch Diclofenac reduzieren die Schmerzintensität, sowie die Krankheitsaktivität und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit in 12 Wochen bei norwegischen Patienten mit AS.	1b

Zheng et al. [559]	2014	RCT	Insgesamt: 155 Patienten mit AS Pro Arm: Palisade Sacroiliac Joint Radiofrequenz Neurotomy (PSRN): 82 Celecoxib: 73	PSRN: 6 Celecoxib: 5	PSRN, 2 Monaten nach der diagnostischen SIG Injektion	Celecoxib 400mg/d für 24 Wochen 2 Monaten nach der diagnostischen SIG Injektion	Globale Schmerzintensität (VAS) in Woche 12	PSRN: Globale Schmerzintensität (VAS) -4,7 Celecoxib: Globale Schmerzintensität (VAS) -2,5	PSRN hat einen stärkeren Effekt auf die Reduktion des Schmerzes als Celecoxib,	1b
--------------------	------	-----	---	-------------------------	---	--	---	---	--	----

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

Tabelle 14: Evidenztabelle für sämtliche in der Leitlinie zitierte Meta-Analysen und systematische Reviews, Studiencharakteristika

Referenz	Jahr	Eingeschlossene Studien	Ziel	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzstärke
Arida et al. [130]	2015	12 Fall-Kontrollstudien mit insgesamt 521 AS Patienten und 445 gesunde Personen in den Kontrollgruppen. (Suche in 5 Datenbanken: Medline/PubMed, Cochrane, und Scopus databases)	Evaluation der subklinischen Arteriosklerose bei Patienten mit AS im Vergleich zu Kontrollen mit vergleichbaren CVD-Risikofaktoren	Verbreiterung der Intima media der A. Karotis [intima-media thickness (IMT) bei AS: mittlere Differenz 0,046 (95% CI 0,015–0,077) AS Patienten mit geringer Krankheitsaktivität: IMT mittlere Differenz 0,016 (95% CI –0,05 bis 0,037), AS Patienten mit hoher Krankheitsaktivität: IMT mittlere Differenz: 0,097 (95% CI 0,077–0,117) Studien in die > 50% der Patienten eine TNFa Blocker Therapie erhielten haben gleiche Ergebnisse: IMT mittlere Differenz: 0,018 (95% CI –0,042 bis 0,078) Vorhandensein von Karotis-Plaques : RR pooled = 1.07 (95% CI 0,48–2,37)	Höhe der Krankheitsaktivität ist mit einer stärkeren Verbreiterung der Intima media Dicke assoziiert. Das Vorhandensein von Plaques unterscheidet sich zwischen AS Patienten und gesunden Probanden nicht.	3a
Betts et al. [411]	2016	15 RCT, Patientenzahl nicht genannt (Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, und Secukinumab) Endpunkte: ASAS20 und/oder ASAS40 in Woche 12 bis Woche 16.	Vergleich der Wirksamkeit von Biologika in der Behandlung von Patienten mit AS, Kosten pro Responder werden angegeben	Number needed to treat (NNT) für ASAS-20 (bzw ASAS-40): Infliximab 2,3 (2,6) Adalimumab 2,8 (2,8) Etanercept 2,9 (3,6) Secukinumab 4,0 (3,5) Golimumab 3,1 (4,0) Cetrolizumab pegol 4,4(4,7) 12-wöchige Kosten pro Responder (ASAS20)	Infliximab hatte den niedrigsten NNT-Wert sowohl für ASAS20 als auch ASAS-40 In dieser Analyse bezogen auf die US amerikanische Gesundheitswirtschaft ist Adalimumab am kostengünstigsten.	1a

				Adalimumab: \$26,888, gefolgt von Infliximab (\$28,175) und Golimumab (\$28,199)		
Callhoff et al. [412]	2014	20 RCTs mit insgesamt 3096 Patienten (15 RCT mit AS Patienten und 4 mit nr-axSpA und 1 mit AS und nr-axSpA Patienten)	Evaluation der Wirksamkeit einer Therapie mit TNF-Blocker versus Placebo bei Patienten mit AS und nr-axSpA.	AS Patienten BASDAI: SMD 1.00 (95% CI 0.87 - 1.13) (standardisierte Änderung: -1,5) BASFI: SMD 0.67 (95% CI) 0.58 - 0.76) (standardisierte Änderung: -1,4) ASAS40: OR 4.7 (95% CI 3.8 - 6.0) nr-axSpA Patienten BASDAI: SMD 0.73 (95% CI 0.44 - 1.01) (standardisierte Änderung: -1,1) BASFI: SMD 0.57 (95% CI 0.29 - 0.85) (standardisierte Änderung:-1,3)	Die Differenz in der Effektstärke zwischen AS und nr-axSpA Patienten besteht aufgrund des Unterschiedes in dem Schweregrad der Erkrankung. Nach Korrektur für das Publikationsjahr (als Proxy für die Krankheitsschwere) zeigte sich dieser Unterschied nicht mehr.	1a
Chen, C et al. [410]	2016	14 RCT mit insgesamt 2672 Patienten (Suche in 4 Datenbanken: PubMed, EMBASE, COCHRANE library und ClinicalTrials.gov)	Vergleich der Wirksamkeit aller verfügbaren Biologika für die Therapie der AS.	Alle Biologika (ausgenommen der negativen Studie mit Tocilizumab [497]) waren wirksamer als Placebo. INF hatte die höchste Wahrscheinlichkeit eines ASAS-20 Ansprechens	Die Wirksamkeit der Biologika für die Therapie der AS wurde bestätigt. Die Daten für Secukinumab sind aufgrund der geringen Fallzahl noch vorsichtig zu interpretieren. Aufgrund des negativen Ergebnisses der Studie für Tocilizumab erfolgte keine Zulassung des Medikaments für die AS. (Sieper et al, 2014)	1a
Chen, J. et al. [538]	2013	3 RCT mit insgesamt 116 Patienten (Suche in 5 Datenbanken: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, OvidMEDLINE Scopus, World Health Organization International)	Evaluation des Nutzens bzw. Schadens einer Therapie mit MTX versus Placebo, andere Medikation, oder gar	Es wurden keine neuen Studien verglichen zu 2006 eingeschlossen.	MTX zeigte keine Wirksamkeit bei Patienten mit Achsenskelett-Manifestation.	1a

		Clinical Trials Registry Plattform.). Dieses Update basiert auf dem Cochrane Review von 2006	keine Medikation bei Patienten mit AS.	In allen 3 Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im primären Endpunkt. In 1 Studie zeigte sich ein Nutzen von 36% in der MTX verglichen mit der Placebo-Gruppe (RR 3,18, 95%CI 1,03-9,79)		
Chen, J. et al. [530]	2014	11 RCT mit insgesamt 895 Patienten. (Suche in 6 Datenbanken :CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, OvidMEDLINE Scopus, World Health Organization International Clinical Trials Registry Plattform). Dieses Update basiert auf dem Cochrane Review von 2005.	Evaluation des Nutzens bzw. Schadens einer Therapie mit SSZ bei Patienten mit AS.	Es wurden keine neuen Studien verglichen zu 2005 eingeschlossen. Bei der vorherigen Version wurde in der Interventionsgruppe ein signifikanter Unterschied für Morgensteifigkeit und BSG zugunsten von SSZ erwähnt.	Die Beurteilung des Cochrane Reviews hat sich geändert. Die Autoren gehen nicht mehr von einem Effekt auf der Morgensteifigkeit aus, da die Effektstärke klein und ohne klinische Relevanz war.	1a
Corbett et al. [428]	2016	28 RCTs, 26 Studien waren Placebo-kontrolliert 17 offene Verlängerungsstudien (Suche in 15 Datenbanken)	Evaluation des Nutzens und der Sicherheit sowie der Kosteneffektivität von TNF-Blockern bei Patienten mit axialer SpA	Relatives Risiko für eine ASAS40 Response schwankt bei Patienten mit AS zwischen: 2,53 und 3,42. Die Effektstärke der Intervention war bei nr-axSpA im Vergleich zu AS Patienten geringer	Studien mit nr-axSpA Patienten zeigen eine größere Heterogenität als Studien mit AS Patienten. Die Autoren halten TNF Blocker innerhalb des britischen Gesundheitssystems (NHS). für kosteneffektiv	1a
Dean et al [4]	2013	36 Publikationen (14 von Europa, 15 von Asien, 4 von Lateinamerika, 2 von Nordamerika, 1 von Südafrika) (Suche in 5 Datenbanken , MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED und Web of Science)	Schätzung der AS Prävalenz weltweit und Berechnung der erwarteten Anzahl von Fällen	Die durchschnittliche AS Prävalenz pro 10000 betrug 23,8 in Europa, 16,7 in Asien, 31,9 in Nordamerika, 10,2 in Lateinamerika und 7,4 in Afrika.	Die Durchführung weiterer epidemiologischer Studien für die AS Prävalenz sind von großer Bedeutung	

Deodhar et al [526]	2017	21 Publikationen (5 Beobachtungsstudien, 3 retrospektive Analysen, 3 Analysen der Krankenkassen-Datenbanken), (Suche in PubMed)	Beurteilung der Auswirkungen des Wechsels (Switching) von TNF-Blocker bei Patienten mit AS	<p>Die häufigsten Gründe für Switching vom ersten TNF-Blocker:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mangelnde Wirksamkeit (14-68%) • Wirkungsverlust (13-61%) • Unerwünschte Ereignisse/ schlechte Verträglichkeit (13-57%) <p>Die drug survival Raten waren in der Regel für den 2. TNF-Blocker (47-72% nach 2 Jahren) und für den 3. TNF-Blocker (49% nach 2 Jahren) niedriger als bei dem ersten TNF-Blocker (58-75% nach 2 Jahren)</p>	Nach TNF-Blocker Versagen ist der Wechsel auf einen weiteren TNFi Blocker keine unzumutbare klinische therapeutische Entscheidung.	1a
Gao et al. [92]	2012	5 Publikationen (3 Metaanalysen und 2 klinischen Studien, ATLAS und RHAPSODY mit insgesamt 3461 Patienten (Suche in 2 Datenbanken: PubMed und Medline)	Bewertung der extraartikulären Manifestation bei Patienten mit AS unter einer TNF-Blocker Therapie, sowie Überprüfung der ökonomischen Belastung der Uveitis und CED bei französischen und deutschen Patienten	<p>Gepoolte Uveitis-Rate (pro 100-Patientenjahre (PYs)):</p> <p>Infliximab: 3,4 Adalimumab: 3,7 Etanercept: 5,7</p> <p>Chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED)-Schübe (pro 100-patient-years (PYs)):</p> <p>Infliximab: 0,2 Adalimumab: 0,63 Etanercept: 2,2</p> <p>CED-Behandlung-Kosten pro Jahr in Deutschland: 483€</p> <p>Uveitis-Behandlung-Kosten in Deutschland: 1410€</p>	Signifikante niedrige anteriore Uveitis-Rate unter Adalimumab im Vergleich zu Etanercept. Signifikante niedrige CED-Rate unter Adalimumab und Infliximab im Vergleich zu Etanercept.	1a
Kroon et al. [378]	2016	29 RCT und 2 quasi RCT mit insgesamt 4356 Patienten. Traditionelle NSAR vs Placebo (n= 5), Cyclooxygenase-2 (COX-2) vs Placebo (n = 3), COX-2 vs traditionelle NSAR (n = 4), NSAR	Evaluation des Nutzens bzw. Schadens einer Therapie mit NSAR bei Patienten mit axSpA	Sowohl die traditionellen NSAR als auch die COX-2 Hemmer waren wirksamer in Bezug auf Schmerz, Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit und hatten mehr	Die Wirksamkeit von traditionellen NSAR und Coxiben wurde bestätigt	1a

		vs NSAR (n = 24), Naproxen vs andere NSAR (n = 3), und low- vs high-dose NSAR (n = 5) 8 weitere Studien erfüllten die Ein- und Ausschlußkriterien, wurden aber aufgrund der großen Inhomogenität nicht eingeschlossen.		gastrointestinale unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Placebo. Traditionelle NSAR versus Placebo: VAS (5 Studien) MD -16,51, 95% CI -20,84 bis -12,17 BASDAI (1 Studie) MD -17,45, 95% CI -23,10 bis -11,80 BASFI (2 Studien) MD -9,07, 95% CI -13,04 bis -5,10 Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (5 Studien): RR 1,92, 95% CI 1,41-2,61 Neurologische unerwünschte Ereignisse (4 Studien): RR 0,44, 95% CI 0,24-0,82 COX-2 NSAR versus Placebo VAS (2 Studien): MD -21,68, 95% CI -35,94 bis -7,42 BADAI (1 Studie): MD -22,00, 95% CI -27,44 bis -16,56 BASFI (2 Studien): MD -13,42, 95% CI -17,35 bis -9,49 Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (3 Studien): RR 1,80, 95% CI 1,22-2,67		
Li et al. [413]	2013	14 RCTs mit insgesamt 1570 Patienten. (Suche in 8 Datenbanken: PubMed, EMBASE, COCHRANE library, EBSCO, Biosis Previews, und OVID, CNKI und WanFang)	Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Etanercept bei Patienten mit AS und Vergleich des Ansprechens zwischen der kaukasischen und chinesischen Bevölkerung.	ASAS-20 wurde bei 72.2% der Patienten erreicht, Placeboresponse Rate lag bei 28% Kontrolle der Krankheitsaktivität: ASAS20 RR (95 % CI): 2,36 (2.03-2.74) ASAS40 RR (95 % CI): 2,81 (2.01-3.92)	Bis auf ASAS-40 gab es bezüglich der Response Kriterien keinen Unterschied zwischen der kaukasischen und der chinesischen Bevölkerung.	1a

				<p>ASAS5/6 RR (95 % CI): 3,28 (2.13 - 5.05) ASAS partielle Remission RR (95 % CI): 4,31 (2.52-7.37) BASFI RR (95 % CI): -1,85 (-3.06— 0.63) BASMI RR (95 % CI): -2,75(-4.71— 0.80)</p> <p>Vergleich zwischen der kaukasischen bzw chinesischen Bevölkerung Kaukasische Bevölkerung: ASAS20: 67,38 vs 69,31% ASAS40: 54,36 vs 44,44% ASAS partielle Remission: 59,88 vs 53,97% ASAS5/6 RR: 22,58 vs 11,30% unerwünschte Ereignisse: 72,88 vs 38,29%</p>		
Liang et al. [337]	2015	6 RCTs mit insgesamt 1098 Patienten (Suche in 5 Datenbanken: PubMed, Web of Science, EMBASE, Ovid-Medline, und Cochrane Library)	Evaluation der Wirksamkeit eines Bewegungsprogramms im häuslichen Bereich	<p>Reduktion des BASFIs: mittlere Differenz=-0,39, 95 % CI -0,57, -0, 20 Reduktion des BASDAIs: mittlere Differenz=-0,50, 95 % CI -0,99, -0,02 Reduktion des Depression-Scores: mittlere Differenz=-2,31, 95 % CI -3,33, -1,30</p>	Das Übungsprogramm im häuslichen Bereich war effektiv in Bezug auf Krankheitsaktivität, Funktionsfähigkeit und depressiver Symptome Lediglich die Besserung der körperlichen Funktionsfähigkeit war klinisch bedeutungsvoll.	1a
Lin et al. [198]	2017	41 Publikationen mit insgesamt 8993 AS Patienten und 19,254 gesunde Personen (Suche in 3 Datenbanken: PubMed, Web of Science und Embase)	Evaluation der Korrelation zwischen HLA-B27 Polymorphismen und AS	<p>Korrelation zwischen HLA-B27 Polymorphismen und AS RRHLA-B27 16.02 (95% CI 13.85, 18.54), RRHLA-B*2702 1.28 (95% CI 1.08, 1.53), RRHLA-B27*04 1.14 (95% CI 1.01, 1.29).</p>	Die Analyse von HLA-B27 Polymorphismen ist nicht relevant in der klinischen Versorgung	1a

Liu et al. [535]	2014	15 RCTs mit insgesamt 2194 Patienten. (Suche in 8 Datenbanken: PubMed, Embase, Cochrane Library und ClinicalTrials.gov, China National Knowledge Infrastructure, VIP, Chinese Biomedical Literature und WanFang Databases und the Chinese Clinical Trial Register).	Vergleich der Wirksamkeit von Etanercept und Placebo oder Sulfasalazin bei Patienten mit AS.	Unter Etanercept wurde ASAS 20 häufiger erreicht als unter Placebo (OR 8,25 (95%CI 5.92-11,50) BASDAI wurde im Mittel um -1.8 (95%CI 2.44-1.3) reduziert Auch im Vergleich zu SSZ war Etanercept überlegen in der Reduktion der Krankheitsaktivität	Die Wirksamkeit der Etanercept-Therapie für die Behandlung der AS wurde bestätigt.	1a
Ma et al. [509]	2017	8 Publikationen mit insgesamt 2049 Patienten. (Suche in 2 Datenbanken: PubMed, Embase)	Evaluation der Sicherheit einer Therapie mit TNF-Blocker (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, und Golimumab) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit AS.	Inzidenz unerwünschter Ereignisse der TNF Blockern, RR=1.22, 95% CI: 1.12–1.33; Inzidenz einer Reaktion an der Injektionsstelle RR=2.93, 95% CI: 2.02–4.23. Kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen den verschiedenen TNF Blockern.	Metaanalyse bestätigt die bekannten Daten	1a
Maneiro et al. [434]	2014	37 Publikationen mit insgesamt 6736 Patienten mit AS. (Suche in 4 Datenbanken: Medline, Embase, Web of Knowledge und Cochrane Library)	Identifizierung von Prädiktoren des Ansprechens auf TNF-Blocker bei Patienten mit AS und PsA	Besseres ASAS20, ASAS40 und BASDAI50 Ansprechen bei jungen Patienten, in Woche 12 (bzw Woche 24) OR 0,91 (95% CI 0.84 - 0.99 bzw. OR 0.98 (95% CI 0.97 - 0.99) Besseres BASDAI50 Ansprechen bei Männern: OR 1,57 (95% CI 1.10 - 2,25) HLA B 27: OR 1,81 (95%CI 1,35 - 2,42) Höhere Krankheitsaktivität bei Baseline führen zu einem besseres BASDAI50 und ASDAS Ansprechen: BASDAI: OR 1.31 (95% CI 1.09 - 1.57) CRP OR 2,14 (95%CI 1,71 - 2,68)	Junges Alter, männliches Geschlecht, hohe Krankheitsaktivität und gute Funktionsfähigkeit bei Beginn und HLA-B27 prognostizieren ein besseres Ansprechen auf die TNF-Blocker Therapie bei Patienten mit AS	1a

				Höheres Baseline BASFI führen zu einem schlechteres BASDAI50 Ansprechen: BASFI: OR 0.86 (95% CI 0.79 - 0.93):		
Martins et al. [334]	2014	18 Publikationen mit insgesamt 858 Patienten (Suche in 3 Datenbanken: LILACS, PubMed, EBSCOhost, B-on, sowie persönliche Kommunikation, manuelle Forschung und Referenzlisten)	Evaluation der Effektivität von Bewegungsübungen (Balneotherapie in Kombination mit Übungen im häuslichen Bereich, Wassergymnastik in Kombination mit Übungen im häuslichen Bereich, Übungen im häuslichen Bereich in Kombination mit Schwimmen, Mountainbike in Kombination mit Übungen im häuslichen Bereich, Pilates, GPR (global postural Reeducation) und Tai Chi) im Vergleich zu häuslichen Bewegungstherapie	Angeleitete Bewegungsübung versus häusliche Bewegungstherapie <ul style="list-style-type: none"> - BASFI: weighted mean deviation=-0,438 (95%; CI=-0,791 bis -0,085) - -BASDAI: weighted mean deviation=-0,581 (95%; CI=-0,940 bis -0,222) - -BASMI: weighted mean deviation=-0,513 [(95%; CI=-0,948 bis -0,078) 	Bewegungsübungen haben einen signifikant höheren Effekt auf die körperliche Funktionsfähigkeit und in dieser Studie auch auf die Krankheitsaktivität	1a
Maxwell et al. [419]	2015	21 RCTs mit insgesamt 3308 Patienten. (Suche in 6 Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, ACP Journal Club, CINAHL und ISIWeb of Knowledge) Dieses Update basiert auf dem Cochrane Review von 2009.	Evaluation des Nutzens bzw. Schadens einer Therapie mit Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab (TNF-alpha Inhibitoren) bei Patienten mit AS	TNF-Blocker haben im Vergleich zu Placebo eine ca. 3-4 fache höhere Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten ein ASAS40 Ansprechen oder eine partielle Remission zu erreichen, Number needed to treat (NNT) für ASAS-40: 3-5 Number needed to treat (NNT) für das Erreichen einer klinisch	Die Wirksamkeit der TNF-a Inhibitoren in der Behandlung von Patienten mit AS wurde bestätigt.	1a

				<p>wichtigen Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (gemessen am BASFI MCID von 0,7 Punkten): 2-4</p> <p>Number needed to treat (NNT) für ASAS-partielle Remission: 3-11</p> <p>Die Therapie mit TNF-Blocker musste häufiger als Placebo aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen werden, (Peto odds ratio (OR) 2,44, 95% CI 1,26 - 4,72)</p> <p>Keine Zunahme schwerer unerwünschter Ereignisse bei einer Therapie mit TNF-Blockern im Vergleich zu Placebo. (Peto OR 1,45, 95% CI 0,85 bis 2,48)</p>		
Navarro-Compán et al. [525]	2017	9 Publikationen mit insgesamt 4363 Patienten. Suche in 3 Datenbanken: Medline, Embase und Cochrane Library)	<p>Untersuchen, ob das Switching von bDMARDs wirksam bei bDMARD- Versager-Patienten mit axSpA ist. Evaluation des Einflusses auf diese Wirksamkeit von</p> <p>(1) dem Grund, der Beendigung der vorherigen Therapie mit TNF-Blocker</p> <p>(2) Wechsel der Art von TNF-Blocker und (3) der Änderung des Ziels.</p>	<p>Alle Patienten erhielten einen TNF-Blocker als erstes bDMARD, 1956 Patienten wechselten zu einem zweiten bDMARD (97% TNF-Blocker und 3% Interleukin-17 Inhibitoren (IL-17i)) und 170 zu einem dritten bDMARD (alle TNF-Inhibitoren).</p> <p>BASDAI50 Nach dem ersten TNF Blocker: 50%-72% Nach dem zweiten TNF-Blocker: 25%-56%</p> <p>ASAS40 Umstellung von TNF-Blocker auf IL-17i: 47% IL-17i als erstes Biologikum: 66%</p>	Bei Patienten mit axSpA ist die Umstellung auf ein zweites bDMARD (ein TNF-Blocker oder IL-17i) nach vorheriger TNF-Blocker Therapie wirksam	1a

				Das Ansprechen nach dem Switching wurde nicht durch den Grund der Umstellung, die Art der vorherigen TNFi oder Änderung des Ziels beeinflusst.		
Olivieri et al. [420]	2016	4 RCTs mit insgesamt 632 Patienten. (Suche in 1 Datenbank: PubMed)	Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit TNF-Blocker (Etanercept, Adalimumab, Certolizumab pegol) bei Patienten mit nr-axSpA.	Adalimumab NNT: 3,9 Etanercept NNT: 6,0 Certolizumab pegol (200mg alle 2 Wochen) NNT: 5,4 Certolizumab pegol (400mg alle 4 Wochen) NNT: 4,4 Die Verträglichkeitsprofile unterschieden sich nicht zwischen den TNF-Blockern (ausgenommen Certolizumab pegol (200mg alle 2 Wochen), welches ein gering erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse aufwies (RR 1.22 (95%CI 1.02-1.46))	Die Wirksamkeit der TNFi bei nr-axSpA konnte bestätigt werden	1a
Ren et al. [421]	2013	11 RCTs mit insgesamt 1851 Patienten. (Suche in 3 Datenbanken: PubMed, Embase und Cochrane Library)	Evaluation der Wirksamkeit einer Therapie mit TNF-Blocker (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab) bei Patienten mit AS.	Die TNF-Blocker waren mit einer signifikant höherer ASAS20 Responder-Rate assoziiert (RR 2.45 (95%CI 2.13-2.82) und erreichten eine partielle Remission häufiger als Placebopatienten (RR 5.39 (95%CI 3.25-8.93))	Die Wirksamkeit der TNF-a Inhibitoren in der Behandlung von Patienten mit AS wurde bestätigt.	1a
Sharan et al. [335]						
Siu et al. [477]	2015	2 RCTs mit AS Patienten (n= 321 Patienten (Insgesamt 13 RCTs) (Suche in 3 Datenbanken: Medline, Embase und the Cochrane Library (CENTRAL))	Evaluation der Therapieeffektes von TNF-Blockern und Glukokortikoide auf die Knochenmineraldichte (BMD) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasisarthritis und AS	Die Knochendichte an der LWS und Hüfte verbesserte sich im unter einer Therapie mit TNF-Blockern (LWS <i>standardized mean difference</i> (SMD) 0.96 (95%CI 0.64-1.27), Hüfte: SMD 0,38)(95%CI 0.134-0.62)	Die TNF-a Inhibitoren erhöhen die BMD an der LWS und an der Hüfte. Keine der Studie hatte die Veränderung der Knochendichte als primären Endpunkt.	1a

Stolwijk et al. [76]	2013	156 Publikationen (143 Uveitis mit insgesamt 44372 Patienten, 56 Psoriasis mit insgesamt 27626 Patienten und 69 CED mit insgesamt 30410 Patienten) (Suche in 3 Datenbanken: PubMed, EMBASE und Cochrane)	Prävalenz der extraartikulären Manifestationen bei Patienten mit AS und Identifikation der Faktoren, die die potentielle Heterogenität der Prävalenz erklären.	Uveitis: Prävalenz 25.8% (95% CI, 24.1% - 27.6%) Positive Assoziation mit der Krankheitsdauer: (β 0.05, 95% CI, 0.03 - 0.08) Psoriasis Prävalenz: 9.3% (95% CI 8.1% - 10.6%) CED Prävalenz: 6.8% (95%CI 6.1% - 7.7%) Positive Assoziation mit dem Anteil der Frauen in den Studien: (β 0.02, 95%CI 0.00 - 0.03).	Die extraartikulären Manifestationen sind häufig bei Patienten mit AS,	1a
Wang, H. et al. [414]	2014	8 RCTs mit insgesamt 993 Patienten (Suche in 4 Datenbanken: PubMed, EMBASE, Web of Science und Cochrane)	Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Adalimumab bei Patienten mit AS.	ASAS20 in Woche 12 (4 Studien): RR 2.26 (95%CI 1.85–2.75); BASDAI in Woche 12 (4 Studien): SMD: -2.79 (95% CI: -5.55 bis -0.03) BASDAI50 in Woche 12 (4 Studien): RR 2.82 (95% CI 2.14–3.71)	Die Wirksamkeit einer Adalimumab Therapie in der Behandlung von Patienten mit AS wurde bestätigt.	1a
Wang, R. et al. [379]	2016	26 RCTs mit insgesamt 3410 Patienten (Suche in 4 Datenbanken: PubMed, EMBASE, Scopus und Cochrane) (58% der Publikationen mit weniger als 50 Patienten)	Vergleich der Wirksamkeit von 20 NSAR bei Patienten mit AS.	Alle 20 NSARs reduzieren den Schmerz, besser als Placebo (SMD -0.65 bis -2.2), Die Reduktion des Schmerzes war höher unter Etoricoxib im Vergleich zu Celecoxib, Ketoprofen und Tenoxicam. Effektstärke: Etoricoxib- Celecoxib: -1,08 (95% CI-2.14, -0.05) Etoricoxib- Ketoprofen: -1,27 (95% CI-2.46, -0.12) Etoricoxib- Tenoxicam: -1,55 (95% CI -2.77, -0.36)	NSAR reduzieren den Schmerz effektiv, aber haben keinen Einfluss auf die Dauer der Morgensteifigkeit	1a

				NSARs reduzieren die Morgensteifigkeit mehr als Placebo, aber keine Reduktion war statistisch signifikant.		
Wang, Y, et al. [415]	2016	25 RCTs mit insgesamt 2989 Patienten (Suche in 3 Datenbanken: PubMed, EMBASE und Cochrane)	Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer TNF-Blocker Therapie (Golimumab, Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Certolizumab) bei Patienten mit AS.	Alle 5 TNF-Blocker hatten ein besseres ASAS20, ASAS40, ASAS5/6 und ASAS-PR verglichen mit Placebo. ASAS20 Etanercept: OR 6,16, 95%CI, 4,35-8,72 Adalimumab: OR 4,18, 95%CI, 2,58-6,77 Golimumab: OR 4,63, 95%CI, 3,16-6,81 Infliximab: OR 4,80, 95%CI, 3,39-6,80 Certolizumab: OR 2,68, 95%CI, 1,66-4,32 ASAS-Partielle Remission Etanercept: OR 5,30, 95%CI, 2,72-10,34 Adalimumab: OR 4,02, 95%CI, 1,55-10,39 Golimumab: OR 9,27, 95%CI, 3,04-28,28 Infliximab: OR 7,22, 95%CI, 3,44-15,16 Certolizumab: OR 8,07, 95%CI, 2,83-22,96	Kein signifikanter Unterschied zwischen TNF-Blocker	1a
Xu et al. [512]	2017	25 RCTs für SpA, inkl. 12 TCTs für AS (Suche in 3 Datenbanken: PubMed, EMBASE und Cochrane)	Untersuchung des Risikos für Infektionen, schwere Infektionen und Tuberkulose bei Patienten mit SpA und AS, die eine TNF-	Risiko für Infektion SpA: RR 1.03 (95% CI, 0.92-1.15) AS: RR 1.06 (95% CI, 0.91-1.24) Risiko für schwere Infektionen SpA: RR 1.27 (95% CI, 0.67-2.38)	Kein signifikantes erhöhtes Risiko für Infektionen bei Patienten mit SpA oder AS, die eine TNF-	1a

			Blocker Therapie bekommen.	AS: RR 1.57 (95% CI, 0.63-3.91) Risiko für Tuberkulose 4 RCTs für Tuberkulose bei Patienten mit SpA (alle für Infliximab) RR, 2.52; 95% CI, 0.53-12.09	Blocker Therapie bekommen.	
--	--	--	----------------------------	---	----------------------------	--

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

Referenzen

1. Braun, J. and J. Sieper, *Ankylosing spondylitis*. Lancet, 2007. **369**(9570): p. 1379-90.
2. Rudwaleit, M., et al., *The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(6): p. 777-83.
3. Rudwaleit, M., et al., *The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(6): p. 770-6.
4. Dean, L.E., et al., *Global prevalence of ankylosing spondylitis*. Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(4): p. 650-7.
5. Braun, J., et al., *Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(1): p. 58-67.
6. Almodovar, R., et al., *Phenotypic differences between familial versus sporadic ankylosing spondylitis: a cross-sectional Spanish registry of spondyloarthropathies (REGISPONSER)*. Clin Exp Rheumatol, 2011. **29**(5): p. 822-7.
7. Chen, H.A., et al., *Clinical, functional, and radiographic differences among juvenile-onset, adult-onset, and late-onset ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2012. **39**(5): p. 1013-8.
8. Jamalyaria, F., et al., *Ethnicity and disease severity in ankylosing spondylitis a cross-sectional analysis of three ethnic groups*. Clin Rheumatol, 2017. **36**(10): p. 2359-2364.
9. Skare, T.L., et al., *Effect of age at disease onset in the clinical profile of spondyloarthritis: a study of 1424 Brazilian patients*. Clin Exp Rheumatol, 2012. **30**(3): p. 351-7.
10. Landewe, R., et al., *Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(6): p. 863-7.
11. Ward, M.M., et al., *Impact of ankylosing spondylitis on work and family life: comparisons with the US population*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(4): p. 497-503.
12. Dagfinrud, H., et al., *Impact of functional impairment in ankylosing spondylitis: impairment, activity limitation, and participation restrictions*. J Rheumatol, 2005. **32**(3): p. 516-23.
13. Mau, W., et al., *Employment across chronic inflammatory rheumatic diseases and comparison with the general population*. J Rheumatol, 2005. **32**(4): p. 721-8.
14. Boonen, A., et al., *Impact of ankylosing spondylitis on sick leave, presenteeism and unpaid productivity, and estimation of the societal cost*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(6): p. 1123-8.
15. Calin, A., et al., *The prevalence and nature of back pain in an industrial complex: a questionnaire and radiographic and HLA analysis*. Spine (Phila Pa 1976), 1980. **5**(2): p. 201-5.
16. Feldtkeller, E., et al., *Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis*. Rheumatol Int, 2003. **23**(2): p. 61-6.
17. van der Linden, S.M., et al., *The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population*. Arthritis Rheum, 1984. **27**(3): p. 241-9.
18. Sorensen, J., M.L. Hetland, and D. all departments of rheumatology in, *Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(3): p. e12.
19. Burgos-Varga, R., et al., *The prevalence and clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis among patients with inflammatory back pain in rheumatology practices: a multinational, multicenter study*. Arthritis Res Ther, 2016. **18**(1): p. 132.

20. Zink, A., et al., *Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers.* J Rheumatol, 2000. **27**(3): p. 613-22.
21. van der Heijde, D., et al., *2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis.* Ann Rheum Dis, 2017. **76**(6): p. 978-991.
22. Rojas-Vargas, M., et al., *First signs and symptoms of spondyloarthritis--data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early).* Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(4): p. 404-9.
23. Hamilton, L., et al., *The prevalence of inflammatory back pain in a UK primary care population.* Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(1): p. 161-4.
24. Calin, A., et al., *Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis.* JAMA, 1977. **237**(24): p. 2613-4.
25. Rudwaleit, M., et al., *Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria.* Arthritis Rheum, 2006. **54**(2): p. 569-78.
26. Sieper, J., et al., *New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).* Ann Rheum Dis, 2009. **68**(6): p. 784-8.
27. Solmaz, D., et al., *Performance of different criteria sets for inflammatory back pain in patients with axial spondyloarthritis with and without radiographic sacroiliitis.* Clin Rheumatol, 2014. **33**(10): p. 1475-9.
28. Gazeau, P., et al., *Classification criteria versus physician's opinion for considering a patient with inflammatory back pain as suffering from spondyloarthritis.* Joint Bone Spine, 2018. **85**(1): p. 85-91.
29. Machado, P., et al., *Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis.* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(8): p. 1465-70.
30. Weber, U., et al., *Anterior chest wall inflammation by whole-body magnetic resonance imaging in patients with spondyloarthritis: lack of association between clinical and imaging findings in a cross-sectional study.* Arthritis Res Ther, 2012. **14**(1): p. R3.
31. Payet, J., et al., *Prevalence and clinical characteristics of dactylitis in spondylarthritis: a descriptive analysis of 275 patients.* Clin Exp Rheumatol, 2012. **30**(2): p. 191-6.
32. Navarro-Compan, V., et al., *Spondyloarthritis features forecasting the presence of HLA-B27 or sacroiliitis on magnetic resonance imaging in patients with suspected axial spondyloarthritis: results from a cross-sectional study in the ESPeranza Cohort.* Arthritis Res Ther, 2015. **17**: p. 265.
33. Bethi, S., et al., *Functional limitations due to axial and peripheral joint impairments in patients with ankylosing spondylitis: Are focused measures more informative?* Arthritis Care Res (Hoboken), 2012.
34. Aydin, S.Z., et al., *A relationship between spinal new bone formation in ankylosing spondylitis and the sonographically determined Achilles tendon enthesophytes.* Rheumatol Int, 2016. **36**(3): p. 397-404.
35. Ruta, S., et al., *Prevalence of subclinical enthesopathy in patients with spondyloarthropathy: an ultrasound study.* J Clin Rheumatol, 2011. **17**(1): p. 18-22.
36. Maksymowych, W.P., et al., *Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index.* Ann Rheum Dis, 2009. **68**(6): p. 948-53.
37. Heuft-Dorenbosch, L., et al., *Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis.* Ann Rheum Dis, 2003. **62**(2): p. 127-32.
38. Sidiropoulos, P.I., et al., *Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology*

- involving a broad panel of experts and practising rheumatologists.* Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(3): p. 355-61.
39. Rudwaleit, M., et al., *How to diagnose axial spondyloarthritis early.* Ann Rheum Dis, 2004. **63**(5): p. 535-43.
 40. Tournadre, A., et al., *Differences between women and men with recent onset axial spondyloarthritis: Results from the DESIR cohort.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2013.
 41. Webers, C., et al., *Gender-attributable differences in outcome of ankylosing spondylitis: long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study.* Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(3): p. 419-28.
 42. van der Horst-Bruinsma, I.E., et al., *Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies.* Ann Rheum Dis, 2012.
 43. Landi, M., et al., *Gender differences among patients with primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease in an iberoamerican spondyloarthritis cohort.* Medicine (Baltimore), 2016. **95**(51): p. e5652.
 44. Karberg, K., et al., *Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes.* J Rheumatol, 2005. **32**(7): p. 1290-8.
 45. Wang, D., et al., *Bone edema on magnetic resonance imaging is highly associated with low bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis.* PLoS One, 2017. **12**(12): p. e0189569.
 46. Briot, K., et al., *Bone loss in patients with early inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: results from the prospective DESIR cohort.* Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(2): p. 335-42.
 47. Gratacos, J., et al., *Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study.* Arthritis Rheum, 1999. **42**(11): p. 2319-24.
 48. Prieto-Alhambra, D., et al., *Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: a nationwide case-control study.* Osteoporos Int, 2015. **26**(1): p. 85-91.
 49. Jun, J.B., et al., *Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study.* J Rheumatol, 2006. **33**(8): p. 1637-41.
 50. Vosse, D., et al., *Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study.* Ann Rheum Dis, 2009. **68**(12): p. 1839-42.
 51. Deminger, A., et al., *Which measuring site in ankylosing spondylitis is best to detect bone loss and what predicts the decline: results from a 5-year prospective study.* Arthritis Res Ther, 2017. **19**(1): p. 273.
 52. Montala, N., et al., *Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis.* J Rheumatol, 2011. **38**(5): p. 893-7.
 53. Westerveld, L.A., J.J. Verlaan, and F.C. Oner, *Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications.* Eur Spine J, 2009. **18**(2): p. 145-56.
 54. Dursun, N., et al., *Risk of falls in patients with ankylosing spondylitis.* J Clin Rheumatol, 2015. **21**(2): p. 76-80.
 55. Protopopov, M., et al., *Relevance of structural damage in the sacroiliac joints for the functional status and spinal mobility in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort.* Arthritis Res Ther, 2017. **19**(1): p. 240.
 56. Haywood, K.L., et al., *Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness.* Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(6): p. 750-7.
 57. Wanders, A., et al., *Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation?* Ann Rheum Dis, 2005. **64**(7): p. 988-94.

58. Heuft-Dorenbosch, L., et al., *Measurement of spinal mobility in ankylosing spondylitis: comparison of occiput-to-wall and tragus-to-wall distance*. J Rheumatol, 2004. **31**(9): p. 1779-84.
59. Deyo, R.A., P. Diehr, and D.L. Patrick, *Reproducibility and responsiveness of health status measures. Statistics and strategies for evaluation*. Control Clin Trials, 1991. **12**(4 Suppl): p. 142S-158S.
60. Pile, K.D., et al., *Clinical assessment of ankylosing spondylitis: a study of observer variation in spinal measurements*. Br J Rheumatol, 1991. **30**(1): p. 29-34.
61. Gladman, D.D., et al., *International spondyloarthritis interobserver reliability exercise--the INSPIRE study: I. Assessment of spinal measures*. J Rheumatol, 2007. **34**(8): p. 1733-9.
62. Kennedy, L.G., et al., *Ankylosing spondylitis: the correlation between a new metrology score and radiology*. Br J Rheumatol, 1995. **34**(8): p. 767-70.
63. Chandran, V., et al., *Relationship between spinal mobility and radiographic damage in ankylosing spondylitis and psoriatic spondylitis: a comparative analysis*. J Rheumatol, 2007. **34**(12): p. 2463-5.
64. Shin, J.K., et al., *Correlation between clinical outcome and spinopelvic parameters in ankylosing spondylitis*. Eur Spine J, 2014. **23**(1): p. 242-7.
65. Jenkinson, T.R., et al., *Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index*. J Rheumatol, 1994. **21**(9): p. 1694-8.
66. Calin, A., et al., *A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*. J Rheumatol, 1994. **21**(12): p. 2281-5.
67. Garrett, S., et al., *A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. J Rheumatol, 1994. **21**(12): p. 2286-91.
68. Ruof, J., O. Sangha, and G. Stucki, *Evaluation of a German version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and Dougados Functional Index (D-FI)*. Z Rheumatol, 1999. **58**(4): p. 218-25.
69. Boonen, A., et al., *Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome*. J Rheumatol, 2009. **36**(6): p. 1249-55.
70. Ward, M.M., et al., *Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2005. **53**(5): p. 710-7.
71. Daltroy, L.H., et al., *A modification of the Health Assessment Questionnaire for the spondyloarthropathies*. J Rheumatol, 1990. **17**(7): p. 946-50.
72. Vander Cruyssen, B., et al., *The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(8): p. 1072-7.
73. Brophy, S. and A. Calin, *Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression*. J Rheumatol, 2001. **28**(10): p. 2283-8.
74. Rudwaleit, M., et al., *The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(3): p. 717-27.
75. Kiltz, U., et al., *Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis?* Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(9): p. 1415-22.
76. Stolwijk, C., et al., *Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis*. Ann Rheum Dis, 2013.
77. Collantes, E., et al., *Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(8): p. 1309-15.

78. Bremander, A., et al., *Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011. **63**(4): p. 550-6.
79. Chorus, A.M., et al., *Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age*. *Ann Rheum Dis*, 2003. **62**(12): p. 1178-84.
80. Sampaio-Barros, P.D., et al., *An analysis of 372 patients with anterior uveitis in a large Ibero-American cohort of spondyloarthritis: the RESPONDIA Group*. *Clin Exp Rheumatol*, 2013. **31**(4): p. 484-9.
81. Canoui-Poitrine, F., et al., *Prevalence and factors associated with uveitis in spondylarthritis patients in France: results from an observational survey*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. **64**(6): p. 919-24.
82. Zeboulon, N., M. Dougados, and L. Gossec, *Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(7): p. 955-9.
83. Essers, I., et al., *Characteristics associated with the presence and development of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: 12-year results from OASIS*. *Rheumatology (Oxford)*, 2015. **54**(4): p. 633-40.
84. Robinson, P.C., et al., *Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in associations observed with ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheumatol*, 2015. **67**(1): p. 140-51.
85. Rosenbaum, J.T., *Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies*. *Rheum Dis Clin North Am*, 1992. **18**(1): p. 143-51.
86. Accorinti, M., et al., *Clinical features and prognosis of HLA B27-associated acute anterior uveitis in an Italian patient population*. *Ocul Immunol Inflamm*, 2010. **18**(2): p. 91-6.
87. Munoz-Fernandez, S., et al., *Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period*. *J Rheumatol*, 2003. **30**(6): p. 1277-9.
88. Benitez-Del-Castillo, J.M., et al., *Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis*. *Eye (Lond)*, 2000. **14** (Pt 3A): p. 340-3.
89. Nguyen, Q.D., et al., *Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial*. *Lancet*, 2016.
90. Braun, J., et al., *Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(8): p. 2447-51.
91. Sieper, J., et al., *Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(1): p. 226-9.
92. Gao, X., et al., *Clinical and economic burden of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis patients treated with anti-tumor necrosis factor agents*. *J Med Econ*, 2012. **15**(6): p. 1054-63.
93. Lie, E., et al., *Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(9): p. 1515-1521.
94. Wendling, D., et al., *Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating anti-tumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: an analysis of a large US claims database*. *Curr Med Res Opin*, 2014. **30**(12): p. 2515-21.
95. Rudwaleit, M., et al., *Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(5): p. 696-701.
96. Dick, A.D., et al., *Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials*. *Ophthalmology*, 2013. **120**(4): p. 777-87.

97. Letko, E., et al., *Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy*. *Ophthalmology*, 2015. **122**(5): p. 939-48.
98. Mielants, H., et al., *Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences*. *Baillieres Clin Rheumatol*, 1996. **10**(1): p. 147-64.
99. Mielants, H., et al., *The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint*. *J Rheumatol*, 1995. **22**(12): p. 2279-84.
100. D'Inca, R., et al., *Articular manifestations in inflammatory bowel disease patients: a prospective study*. *Dig Liver Dis*, 2009. **41**(8): p. 565-9.
101. Peeters, H., et al., *Clinical and genetic factors associated with sacroiliitis in Crohn's disease*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008. **23**(1): p. 132-7.
102. Vavricka, S.R., et al., *Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort*. *Am J Gastroenterol*, 2011. **106**(1): p. 110-9.
103. El Miedany, Y., et al., *The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases*. *Am J Gastroenterol*, 2006. **101**(2): p. 311-7.
104. Hoffmann, J.C., et al., *[Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease]*. *Z Gastroenterol*, 2008. **46**(9): p. 1094-146.
105. Braun, J., et al., *Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents*. *Arthritis Rheum*, 2007. **57**(4): p. 639-47.
106. Toussirot, E., et al., *Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF-alpha therapy for inflammatory rheumatic disease. A nationwide series*. *Joint Bone Spine*, 2011.
107. Hueber, W., et al., *Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial*. *Gut*, 2012. **61**(12): p. 1693-700.
108. Bergfeldt, L., et al., *Ankylosing spondylitis: an important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system. Prevalence among 223 pacemaker-treated men*. *Am J Med*, 1982. **73**(2): p. 187-91.
109. O'Neill, T.W. and B. Bresnihan, *The heart in ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 1992. **51**(6): p. 705-6.
110. Bengtsson, K., et al., *Risk of cardiac rhythm disturbances and aortic regurgitation in different spondyloarthritis subtypes in comparison with general population: a register-based study from Sweden*. *Ann Rheum Dis*, 2017.
111. Sampaio-Barros, P.D., et al., *Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis*. *Clin Rheumatol*, 2007. **26**(2): p. 225-30.
112. El Maghraoui, A., et al., *Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing*. *Clin Rheumatol*, 2004. **23**(2): p. 123-8.
113. Souza, A.S., Jr., et al., *Pulmonary abnormalities in ankylosing spondylitis: inspiratory and expiratory high-resolution CT findings in 17 patients*. *J Thorac Imaging*, 2004. **19**(4): p. 259-63.
114. Gratacos, J., et al., *Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration*. *J Rheumatol*, 1997. **24**(5): p. 912-5.
115. Lee, S.H., et al., *Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF-a blocker*. *Rheumatol Int*, 2013. **33**(7): p. 1689-92.
116. Jakobsen, A.K., et al., *Is nephrolithiasis an unrecognized extra-articular manifestation in ankylosing spondylitis? A prospective population-based Swedish national cohort study with matched general population comparator subjects*. *PLoS One*, 2014. **9**(11): p. e113602.

117. Molto, A., et al., *Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(6): p. 1016-23.
118. Hmamouchi, I., et al., *Vitamin D, disease activity and comorbidities in early spondyloarthritis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2016. **34**(3): p. 396-403.
119. Meesters, J.J., et al., *The risk for depression in patients with ankylosing spondylitis: a population-based cohort study*. *Arthritis Res Ther*, 2014. **16**(5): p. 418.
120. Li, Y., et al., *Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study*. *Arthritis Res Ther*, 2012. **14**(5): p. R215.
121. Dhakad, U., et al., *Sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms in ankylosing spondylitis*. *Int J Rheum Dis*, 2015. **18**(8): p. 866-72.
122. Dau, J.D., et al., *Opioid Analgesic Use in Patients with Ankylosing Spondylitis: An Analysis of the Prospective Study of Outcomes in an Ankylosing Spondylitis Cohort*. *J Rheumatol*, 2018. **45**(2): p. 188-194.
123. Maas, F., et al., *Obesity Is Common in Axial Spondyloarthritis and Is Associated with Poor Clinical Outcome*. *J Rheumatol*, 2016. **43**(2): p. 383-7.
124. Baraliakos, X., et al., *Patients with fibromyalgia rarely fulfil classification criteria for axial spondyloarthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2017.
125. Molto, A., et al., *Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre study*. *Ann Rheum Dis*, 2017.
126. Macfarlane, G.J., et al., *Co-Occurrence and Characteristics of Patients With Axial Spondyloarthritis Who Meet Criteria for Fibromyalgia: Results From a UK National Register*. *Arthritis Rheumatol*, 2017. **69**(11): p. 2144-2150.
127. Peters, M.J., et al., *Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2004. **34**(3): p. 585-92.
128. Haroon, N.N., et al., *Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study*. *Ann Intern Med*, 2015. **163**(6): p. 409-16.
129. Heeneman, S. and M.J. Daemen, *Cardiovascular risks in spondyloarthritides*. *Curr Opin Rheumatol*, 2007. **19**(4): p. 358-62.
130. Arida, A., et al., *Subclinical Atherosclerosis Is Not Accelerated in Patients with Ankylosing Spondylitis with Low Disease Activity: New Data and Metaanalysis of Published Studies*. *J Rheumatol*, 2015. **42**(11): p. 2098-105.
131. Chen, Y., et al., *Left ventricular myocardial dysfunction and premature atherosclerosis in patients with axial spondyloarthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2015. **54**(2): p. 292-301.
132. Choe, J.Y., et al., *No differences of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls*. *Joint Bone Spine*, 2008. **75**(5): p. 548-53.
133. Gonzalez-Juanatey, C., et al., *The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease*. *Medicine (Baltimore)*, 2009. **88**(6): p. 358-65.
134. Peters, M.J., et al., *Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 2010. **37**(1): p. 161-6.
135. Bengtsson, K., et al., *Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study*. *Arthritis Res Ther*, 2017. **19**(1): p. 102.
136. Peters, M.J., et al., *Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction?* *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(3): p. 579-81.

137. Mathieu, S., et al., *Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011. **63**(4): p. 557-63.
138. van Halm, V.P., et al., *Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**(11): p. 1473-7.
139. Berg, I.J., et al., *Disease activity in ankylosing spondylitis and associations to markers of vascular pathology and traditional cardiovascular disease risk factors: a cross-sectional study*. *J Rheumatol*, 2015. **42**(4): p. 645-53.
140. Spanakis, E., et al., *Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab*. *J Rheumatol*, 2006. **33**(12): p. 2440-6.
141. van Eijk, I.C., et al., *Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2009. **60**(5): p. 1324-30.
142. van Eijk, I.C., et al., *Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(3): p. 362-6.
143. Peters, M.J., et al., *EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(2): p. 325-31.
144. Bianchi, W.A., et al., *Assessment of fatigue in a large series of 1492 Brazilian patients with Spondyloarthritis*. *Mod Rheumatol*, 2014. **24**(6): p. 980-4.
145. Alkan, B.M., et al., *Fatigue and correlation with disease-specific variables, spinal mobility measures, and health-related quality of life in ankylosing spondylitis*. *Mod Rheumatol*, 2013. **23**(6): p. 1101-7.
146. van Tubergen, A., et al., *Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a psychometric analysis*. *Arthritis Rheum*, 2002. **47**(1): p. 8-16.
147. Jones, S.D., et al., *Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors*. *J Rheumatol*, 1996. **23**(3): p. 487-90.
148. Bedaiwi, M., et al., *Fatigue in Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Analysis from a Longitudinal Observation Cohort*. *J Rheumatol*, 2015. **42**(12): p. 2354-60.
149. Dagfinrud, H., et al., *Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures*. *Arthritis Rheum*, 2005. **53**(1): p. 5-11.
150. Chauffier, K., et al., *Fatigue in spondyloarthritis: a marker of disease activity. A cross-sectional study of 266 patients*. *Clin Exp Rheumatol*, 2013. **31**(6): p. 864-70.
151. Gossec, L., et al., *Fatigue in early axial spondyloarthritis. Results from the French DESIR cohort*. *Joint Bone Spine*, 2016. **83**(4): p. 427-31.
152. van der Heijde, D.M., et al., *Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis*. *Arthritis Res Ther*, 2009. **11**(4): p. R124.
153. Revicki, D.A., et al., *Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS)*. *J Rheumatol*, 2008. **35**(7): p. 1346-53.
154. Espahbodi, S., et al., *Fatigue contributes to work productivity impairment in patients with axial spondyloarthritis: a cross-sectional UK study*. *Clin Exp Rheumatol*, 2017. **35**(4): p. 571-578.
155. Zochling, J. and J. Braun, *Mortality in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2009. **27**(4 Suppl 55): p. S127-30.

156. Brown, W.M. and R. Doll, *Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis*. Br Med J, 1965. **2**(5474): p. 1327-32.
157. Exarchou, S., et al., *Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study*. Ann Rheum Dis, 2015.
158. Oza, A., et al., *Survival benefit of statin use in ankylosing spondylitis: a general population-based cohort study*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(10): p. 1737-1742.
159. Bakland, G., J.T. Gran, and J.C. Nossent, *Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(11): p. 1921-5.
160. Zink, A., Minden, K., *Entzündlich rheumatische Erkrankungen*, in Heft 49, R.-K.I. Berlin, Editor. 2010, Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
161. Wysham, K.D., et al., *Cervical Spinal Fracture and Other Diagnoses Associated With Mortality in Hospitalized Ankylosing Spondylitis Patients*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017. **69**(2): p. 271-277.
162. Wick, R.R., et al., *Increased risk of myeloid leukaemia in patients with ankylosing spondylitis following treatment with radium-224*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(6): p. 855-9.
163. Rudwaleit, M., et al., *The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(1): p. 25-31.
164. Amor, B., M. Dougados, and M. Mijiyawa, [*Criteria of the classification of spondylarthropathies*]. Rev Rhum Mal Osteoartic, 1990. **57**(2): p. 85-9.
165. Dougados, M., et al., *The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy*. Arthritis Rheum, 1991. **34**(10): p. 1218-27.
166. Chenot, J.F., et al., *Non-Specific Low Back Pain*. Dtsch Arztebl Int, 2017. **114**(51-52): p. 883-890.
167. Aydin, S.Z., et al., *Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(1): p. 56-60.
168. Sepriano, A., et al., *Predictive validity of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis after follow-up in the ASAS cohort: a final analysis*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(6): p. 1034-42.
169. Molto, A., et al., *Performances of the Assessment of SpondyloArthritis International Society axial spondyloarthritis criteria for diagnostic and classification purposes in patients visiting a rheumatologist because of chronic back pain: results from a multicenter, cross-sectional study*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(9): p. 1472-81.
170. Molto, A., et al., *Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort*. Ann Rheum Dis, 2014.
171. Ez-Zaitouni, Z., et al., *Presence of multiple spondyloarthritis (SpA) features is important but not sufficient for a diagnosis of axial spondyloarthritis: data from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE) cohort*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(6): p. 1086-1092.
172. Bakker, P.A., et al., *Are Additional Tests Needed to Rule Out Axial Spondyloarthritis in Patients Ages 16-45 Years With Short-Duration Chronic Back Pain and Maximally One Spondyloarthritis Feature?* Arthritis Care Res (Hoboken), 2016. **68**(11): p. 1726-1730.
173. Joven, B.E., et al., *Diagnostic Value and Validity of Early Spondyloarthritis Features: Results From a National Spanish Cohort*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017. **69**(6): p. 938-942.
174. van der Linden, S., H.A. Valkenburg, and A. Cats, *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria*. Arthritis Rheum, 1984. **27**(4): p. 361-8.

175. Wallman, J.K., et al., *Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients - baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice*. *Arthritis Res Ther*, 2015. **17**(1): p. 378.
176. Malaviya, A.N., et al., *Comparison of patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) from a single rheumatology clinic in New Delhi*. *Int J Rheum Dis*, 2015. **18**(7): p. 736-41.
177. Glintborg, B., et al., *Ankylosing Spondylitis versus Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Comparison of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Effectiveness and Effect of HLA-B27 Status. An Observational Cohort Study from the Nationwide DANBIO Registry*. *J Rheumatol*, 2017. **44**(1): p. 59-69.
178. Sieper, J. and M. Rudwaleit, *Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(5): p. 659-63.
179. Heuft-Dorenbosch, L., et al., *Performance of various criteria sets in patients with inflammatory back pain of short duration; the Maastricht early spondyloarthritis clinic*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(1): p. 92-8.
180. Dean, L.E., G.J. Macfarlane, and G.T. Jones, *Differences in the prevalence of ankylosing spondylitis in primary and secondary care: only one-third of patients are managed in rheumatology*. *Rheumatology (Oxford)*, 2016.
181. Deodhar, A., et al., *Ankylosing spondylitis diagnosis in US patients with back pain: identifying providers involved and factors associated with rheumatology referral delay*. *Clin Rheumatol*, 2016. **35**(7): p. 1769-76.
182. Underwood, M.R. and P. Dawes, *Inflammatory back pain in primary care*. *Br J Rheumatol*, 1995. **34**(11): p. 1074-7.
183. Strand, V., et al., *Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013. **65**(8): p. 1299-306.
184. Liao, Z.T., et al., *An epidemiological survey of low back pain and axial spondyloarthritis in a Chinese Han population*. *Scand J Rheumatol*, 2009. **38**(6): p. 455-9.
185. Weisman, M.H., J.P. Witter, and J.D. Reveille, *The prevalence of inflammatory back pain: population-based estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-10*. *Ann Rheum Dis*, 2013. **72**(3): p. 369-73.
186. Jois, R.N., A.J. Macgregor, and K. Gaffney, *Recognition of inflammatory back pain and ankylosing spondylitis in primary care*. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47**(9): p. 1364-6.
187. Brandt, H.C., et al., *Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(11): p. 1479-84.
188. Hermann, J., et al., *Early spondyloarthritis: usefulness of clinical screening*. *Rheumatology (Oxford)*, 2009. **48**(7): p. 812-6.
189. Braun, A., et al., *Identifying patients with axial spondyloarthritis in primary care: how useful are items indicative of inflammatory back pain?* *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(10): p. 1782-7.
190. Poddubnyy, D., et al., *Evaluation of 2 screening strategies for early identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care*. *J Rheumatol*, 2011. **38**(11): p. 2452-60.
191. Sampaio-Barros, P.D., et al., *Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup*. *J Rheumatol*, 2010. **37**(6): p. 1195-9.
192. Freeston, J., et al., *Ankylosing spondylitis, HLA-B27 positivity and the need for biologic therapies*. *Joint Bone Spine*, 2007. **74**(2): p. 140-3.

193. Chung, H.Y., et al., *HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(11): p. 1930-6.
194. van Onna, M., et al., *HLA-B27 and gender independently determine the likelihood of a positive MRI of the sacroiliac joints in patients with early inflammatory back pain: a 2-year MRI follow-up study*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(11): p. 1981-5.
195. Linssen, A., *B27+ disease versus B27- disease*. *Scand J Rheumatol Suppl*, 1990. **87**: p. 111-8; discussion 118-9.
196. Khan, M.A., I. Kushner, and W.E. Braun, *Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 1977. **20**(4): p. 909-12.
197. Kim, T.J., et al., *HLA-B27 homozygosity has no influence on clinical manifestations and functional disability in ankylosing spondylitis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2009. **27**(4): p. 574-9.
198. Lin, H. and Y.Z. Gong, *Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis*. *Rheumatol Int*, 2017. **37**(8): p. 1267-1280.
199. Spoorenberg, A., et al., *Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 1999. **26**(4): p. 980-4.
200. Braun, A., et al., *Optimizing the identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care--the case for a two-step strategy combining the most relevant clinical items with HLA B27*. *Rheumatology (Oxford)*, 2013. **52**(8): p. 1418-24.
201. van Hoesen, L., et al., *Identifying axial spondyloarthritis in Dutch primary care patients, ages 20-45 years, with chronic low back pain*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014. **66**(3): p. 446-53.
202. Sieper, J., et al., *Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study*. *Ann Rheum Dis*, 2013. **72**(10): p. 1621-7.
203. Abawi, O., et al., *Evaluation of multiple referral strategies for axial spondyloarthritis in the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE) cohort*. *RMD Open*, 2017. **3**(1): p. e000389.
204. Baraliakos, X., et al., *The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis*. *Arthritis Res Ther*, 2008. **10**(5): p. R104.
205. Maksymowych, W.P., et al., *Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation*. *Arthritis Rheum*, 2009. **60**(1): p. 93-102.
206. Chiowchanwisawakit, P., et al., *Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2011. **63**(8): p. 2215-25.
207. Pedersen, S.J., et al., *Radiographic progression is associated with resolution of systemic inflammation in patients with axial spondylarthritis treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors: a study of radiographic progression, inflammation on magnetic resonance imaging, and circulating biomarkers of inflammation, angiogenesis, and cartilage and bone turnover*. *Arthritis Rheum*, 2011. **63**(12): p. 3789-800.
208. Pedersen, S.J., et al., *Resolution of inflammation following treatment of ankylosing spondylitis is associated with new bone formation*. *J Rheumatol*, 2011. **38**(7): p. 1349-54.
209. Baraliakos, X., et al., *Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(7): p. 910-5.
210. Diarra, D., et al., *Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling*. *Nat Med*, 2007. **13**(2): p. 156-63.

211. Daoussis, D., et al., *Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2010. **62**(1): p. 150-8.
212. Appel, H., et al., *Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2009. **60**(11): p. 3257-62.
213. Mau, W., et al., *Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup*. *J Rheumatol*, 1988. **15**(7): p. 1109-14.
214. Poddubnyy, D., et al., *Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(8): p. 1369-74.
215. Dougados, M., et al., *Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(11): p. 1823-1828.
216. Wang, R., S.E. Gabriel, and M.M. Ward, *Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study*. *Arthritis Rheumatol*, 2016. **68**(6): p. 1415-21.
217. Baraliakos, X., et al., *Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: addition of the thoracic spine improves sensitivity to change*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(6): p. 764-71.
218. Lee, J.S., et al., *Relationship between cervical sagittal alignment and quality of life in ankylosing spondylitis*. *Eur Spine J*, 2015. **24**(6): p. 1199-203.
219. Baraliakos, X., et al., *The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: differences between genders and appearance of characteristic radiographic features*. *Curr Rheumatol Rep*, 2011. **13**(5): p. 383-7.
220. Poddubnyy, D., et al., *High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(12): p. 2114-2118.
221. van Tubergen, A., et al., *Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study*. *Ann Rheum Dis*, 2012. **71**(4): p. 518-23.
222. Ramiro, S., et al., *Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort*. *Ann Rheum Dis*, 2014. **73**(8): p. 1455-61.
223. Poddubnyy, D., et al., *Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(5): p. 1388-98.
224. van der Heijde, D., et al., *Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(10): p. 3063-70.
225. MacKay, K., et al., *The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**(12): p. 2263-70.
226. Aaverns, H.L., et al., *Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS)*. *Br J Rheumatol*, 1996. **35**(4): p. 373-6.
227. Creemers, M.C., et al., *Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(1): p. 127-9.
228. Salaffi, F., et al., *Radiological scoring methods for ankylosing spondylitis: a comparison between the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index and the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score*. *Clin Exp Rheumatol*, 2007. **25**(1): p. 67-74.
229. de Bruin, F., et al., *Prevalence of degenerative changes of the spine on magnetic resonance images and radiographs in patients aged 16-45 years with chronic back pain of short duration in the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort*. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. **55**(1): p. 56-65.

230. Vosse, D., et al., *Comparing morphometric X-ray absorptiometry and radiography in defining vertebral wedge fractures in patients with ankylosing spondylitis*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(11): p. 1667-71.
231. Diekhoff, T., et al., *Comparison of MRI with radiography for detecting structural lesions of the sacroiliac joint using CT as standard of reference: results from the SIMACT study*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(9): p. 1502-1508.
232. Baraliakos, X., et al., *Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(8): p. 1141-4.
233. Rudwaleit, M., et al., *Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(10): p. 1520-7.
234. Weber, U., et al., *Sensitivity and specificity of spinal inflammatory lesions assessed by whole-body magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis or recent-onset inflammatory back pain*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(7): p. 900-8.
235. Althoff, C.E., et al., *Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI*. Ann Rheum Dis, 2012.
236. Weber, U., et al., *Validation of whole-body against conventional magnetic resonance imaging for scoring acute inflammatory lesions in the sacroiliac joints of patients with spondylarthritis*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(7): p. 893-9.
237. Weber, U., et al., *Assessment of active spinal inflammatory changes in patients with axial spondyloarthritis: validation of whole body MRI against conventional MRI*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(4): p. 648-53.
238. Bollow, M., et al., *Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging*. Ann Rheum Dis, 2000. **59**(2): p. 135-40.
239. Gong, Y., et al., *Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(5): p. 1399-406.
240. Muche, B., et al., *Anatomic structures involved in early- and late-stage sacroiliitis in spondylarthritis: a detailed analysis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(5): p. 1374-84.
241. Madsen, K.B. and A.G. Jurik, *Magnetic resonance imaging grading system for active and chronic spondylarthritis changes in the sacroiliac joint*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(1): p. 11-8.
242. Madsen, K.B., N. Egund, and A.G. Jurik, *Grading of inflammatory disease activity in the sacroiliac joints with magnetic resonance imaging: comparison between short-tau inversion recovery and gadolinium contrast-enhanced sequences*. J Rheumatol, 2010. **37**(2): p. 393-400.
243. Marzo-Ortega, H., et al., *Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early inflammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(11): p. 1721-7.
244. Song, I.H., et al., *Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(7): p. 1257-63.
245. Hu, Z., et al., *Backfill is a specific sign of axial spondyloarthritis seen on MRI*. Joint Bone Spine, 2016. **83**(2): p. 179-83.

246. Wick, M.C., et al., *Erosions are the most relevant magnetic resonance imaging features in quantification of sacroiliac joints in ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2010. **37**(3): p. 622-7.
247. Weber, U., et al., *Development and validation of a magnetic resonance imaging reference criterion for defining a positive sacroiliac joint magnetic resonance imaging finding in spondyloarthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(6): p. 977-85.
248. Weber, U., et al., *The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(10): p. 3048-58.
249. Weber, U., et al., *Assessment of structural lesions in sacroiliac joints enhances diagnostic utility of magnetic resonance imaging in early spondylarthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(12): p. 1763-71.
250. Madsen, K.B., B. Schiottz-Christensen, and A.G. Jurik, *Prognostic significance of magnetic resonance imaging changes of the sacroiliac joints in spondyloarthritis--a followup study*. J Rheumatol, 2010. **37**(8): p. 1718-27.
251. Bennett, A.N., et al., *Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(11): p. 3413-8.
252. Pedersen, S.J., et al., *Course of Magnetic Resonance Imaging-Detected Inflammation and Structural Lesions in the Sacroiliac Joints of Patients in the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Danish Multicenter Study of Adalimumab in Spondyloarthritis, as Assessed by the Berlin and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Methods*. Arthritis Rheumatol, 2016. **68**(2): p. 418-29.
253. Baraliakos, X., et al., *Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(5): p. 730-4.
254. Rennie, W.J., et al., *Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis: standard clinical protocols may omit inflammatory lesions in thoracic vertebrae*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(9): p. 1187-93.
255. Appel, H., et al., *Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis*. Arthritis Res Ther, 2006. **8**(5): p. R143.
256. Jevtic, V., et al., *Marginal erosive discovertebral "Romanus" lesions in ankylosing spondylitis demonstrated by contrast enhanced Gd-DTPA magnetic resonance imaging*. Skeletal Radiol, 2000. **29**(1): p. 27-33.
257. Romanus, R. and S. Yden, *Destructive and ossifying spondylitic changes in rheumatoid ankylosing spondylitis (pelvo-spondylitis ossificans)*. Acta Orthop Scand, 1952. **22**(2): p. 88-99.
258. Bennett, A.N., et al., *Evaluation of the diagnostic utility of spinal magnetic resonance imaging in axial spondylarthritis*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(5): p. 1331-41.
259. Kenny, J.B., P.L. Hughes, and G.H. Whitehouse, *Discovertebral destruction in ankylosing spondylitis: the role of computed tomography and magnetic resonance imaging*. Br J Radiol, 1990. **63**(750): p. 448-55.
260. Kabasakal, Y., S.L. Garrett, and A. Calin, *The epidemiology of spondylodiscitis in ankylosing spondylitis--a controlled study*. Br J Rheumatol, 1996. **35**(7): p. 660-3.
261. Bennett, A.N., et al., *The fatty Romanus lesion: a non-inflammatory spinal MRI lesion specific for axial spondyloarthropathy*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(5): p. 891-4.
262. Braun, J., et al., *Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(9): p. 1046-55.

263. Braun, J., et al., *Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system.* Arthritis Rheum, 2003. **48**(4): p. 1126-36.
264. van der Heijde, D., et al., *Is there a preferred method for scoring activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis?* J Rheumatol, 2007. **34**(4): p. 871-3.
265. Maksymowych, W.P., et al., *Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis.* Arthritis Rheum, 2005. **53**(5): p. 703-9.
266. Maksymowych, W.P., et al., *Validation of the spondyloarthritis research consortium of Canada magnetic resonance imaging spinal inflammation index: is it necessary to score the entire spine?* Arthritis Rheum, 2007. **57**(3): p. 501-7.
267. Lukas, C., et al., *Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment.* J Rheumatol, 2007. **34**(4): p. 862-70.
268. Treitl, M., et al., *Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in patients treated for ankylosing spondylitis.* J Rheumatol, 2008. **35**(1): p. 126-36.
269. Kiltz, U., et al., *The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondyloarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study.* Ann Rheum Dis, 2012. **71**(7): p. 1207-11.
270. Madsen, K.B. and A.G. Jurik, *MRI grading method for active and chronic spinal changes in spondyloarthritis.* Clin Radiol, 2010. **65**(1): p. 6-14.
271. Weber, U., et al., *Does spinal MRI add incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis?* Ann Rheum Dis, 2015. **74**(6): p. 985-92.
272. Hermann, K.G., et al., *Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group.* Ann Rheum Dis, 2012. **71**(8): p. 1278-88.
273. Rudwaleit, M., et al., *MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis.* Ann Rheum Dis, 2008. **67**(9): p. 1276-81.
274. Braun, J., et al., *Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study.* Arthritis Rheum, 2006. **54**(5): p. 1646-52.
275. Baraliakos, X., et al., *Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data.* Arthritis Rheum, 2005. **53**(6): p. 856-63.
276. Baraliakos, X., et al., *Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept.* Arthritis Rheum, 2005. **52**(4): p. 1216-23.
277. Sieper, J., et al., *Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 yrs of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent infliximab.* Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(12): p. 1525-30.
278. Jarrett, S.J., et al., *MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib.* Ann Rheum Dis, 2009. **68**(9): p. 1466-9.
279. Feydy, A., et al., *Comparative study of MRI and power Doppler ultrasonography of the heel in patients with spondyloarthritis with and without heel pain and in controls.* Ann Rheum Dis, 2012. **71**(4): p. 498-503.

280. Spadaro, A., et al., *Sonographic-detected joint effusion compared with physical examination in the assessment of sacroiliac joints in spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(10): p. 1559-63.
281. Unlu, E., O.N. Pamuk, and N. Cakir, *Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy?* *J Rheumatol*, 2007. **34**(1): p. 110-6.
282. Aydin, S.Z., et al., *Validation of ultrasound imaging for Achilles entheseal fibrocartilage in bovines and description of changes in humans with spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(12): p. 2165-8.
283. D'Agostino, M.A., et al., *How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(8): p. 1433-40.
284. de Miguel, E., et al., *Diagnostic accuracy of enthesis ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(3): p. 434-9.
285. de Miguel, E., et al., *Validity of enthesis ultrasound assessment in spondyloarthropathy*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(2): p. 169-74.
286. Ruysen-Witrand, A., et al., *Relationships between ultrasound enthesitis, disease activity and axial radiographic structural changes in patients with early spondyloarthritis: data from DESIR cohort*. *RMD Open*, 2017. **3**(2): p. e000482.
287. Song, I.H., et al., *The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(11): p. 1535-40.
288. Song, I.H., et al., *Limited diagnostic value of unilateral sacroiliitis in scintigraphy in assessing axial spondyloarthritis*. *J Rheumatol*, 2010. **37**(6): p. 1200-2.
289. Devauchelle-Pensec, V., et al., *Computed tomography scanning facilitates the diagnosis of sacroiliitis in patients with suspected spondylarthritis: results of a prospective multicenter French cohort study*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(5): p. 1412-9.
290. Strobel, K., et al., *18F-fluoride PET/CT for detection of sacroiliitis in ankylosing spondylitis*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010. **37**(9): p. 1760-5.
291. Dougados, M., et al., *Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 1999. **26**(4): p. 971-4.
292. Benhamou, M., L. Gossec, and M. Dougados, *Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein*. *Rheumatology (Oxford)*, 2010. **49**(3): p. 536-41.
293. Kroon, F., et al., *Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2012. **71**(10): p. 1623-9.
294. Poddubnyy, D., et al., *Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort*. *Ann Rheum Dis*, 2012. **71**(10): p. 1616-22.
295. Poddubnyy, D.A., et al., *Comparison of a high sensitivity and standard C reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(7): p. 1338-41.
296. de Vries, M.K., et al., *Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid a protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(11): p. 1484-90.
297. Klingberg, E., et al., *A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis*. *Arthritis Res Ther*, 2017. **19**(1): p. 21.
298. Cypers, H., et al., *Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(7): p. 1357-62.

299. van der Heijde, D., et al., *ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(12): p. 1811-8.
300. Brandt, J., et al., [*Adaption and validation of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for use in Germany*]. *Z Rheumatol*, 2003. **62**(3): p. 264-73.
301. Pavy, S., S. Brophy, and A. Calin, *Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study*. *J Rheumatol*, 2005. **32**(1): p. 80-5.
302. Brandt, J., et al., *Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab*. *Arthritis Rheum*, 2000. **43**(6): p. 1346-52.
303. Berthelot, J.M., et al., *High intraindividual week-to-week variability in BASDAI and BASFI values: are several evaluations needed before starting or stopping TNFalpha antagonist therapy for spondyloarthropathies?* *Joint Bone Spine*, 2008. **75**(2): p. 167-71.
304. Song, I.H., et al., *Comparison of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index and a modified version of the index in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis without peripheral manifestations*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(11): p. 1701-7.
305. Machado, P., et al., *Calculating the ankylosing spondylitis disease activity score if the conventional c-reactive protein level is below the limit of detection or if high-sensitivity c-reactive protein is used: an analysis in the DESIR cohort*. *Arthritis Rheumatol*, 2015. **67**(2): p. 408-13.
306. Machado, P., et al., *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(1): p. 47-53.
307. Nas, K., et al., *Discrimination ability of ASDAS estimating disease activity status in patients with ankylosing spondylitis*. *Int J Rheum Dis*, 2010. **13**(3): p. 240-5.
308. Pedersen, S.J., et al., *Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(6): p. 1065-71.
309. Aydin, S.Z., et al., *Active disease requiring TNF-alpha-antagonist therapy can be well discriminated with different ASDAS sets: a prospective, follow-up of disease activity assessment in ankylosing spondylitis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2010. **28**(5): p. 752-5.
310. Vastesaeger, N., et al., *ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF therapy*. *Reumatol Clin*, 2014. **10**(4): p. 204-9.
311. Kilic, E., et al., *Discriminant validity of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: a cohort study*. *Rheumatol Int*, 2015. **35**(6): p. 981-9.
312. Kilic, G., E. Kilic, and S. Ozgocmen, *Is there any gender-specific difference in the cut-off values of ankylosing spondylitis disease activity score in patients with axial spondyloarthritis?* *Int J Rheum Dis*, 2017. **20**(9): p. 1201-1211.
313. Huscher, D., et al., *Trends in treatment and outcomes of ankylosing spondylitis in outpatient rheumatological care in Germany between 2000 and 2012*. *RMD Open*, 2015. **1**(1): p. e000033.
314. Doran, M.F., et al., *Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 2003. **30**(2): p. 316-20.
315. Amor, B., et al., *Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies*. *J Rheumatol*, 1994. **21**(10): p. 1883-7.
316. Gran, J.T. and J.F. Skomsvoll, *The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients*. *Br J Rheumatol*, 1997. **36**(7): p. 766-71.

317. Aaverns, H.L., et al., *Smoking and outcome in ankylosing spondylitis*. Scand J Rheumatol, 1996. **25**(3): p. 138-42.
318. Ward, M.M., *Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2002. **29**(7): p. 1420-5.
319. Brophy, S., et al., *The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression*. J Rheumatol, 2002. **29**(6): p. 1236-43.
320. van der Heijde, D., et al., *Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group*. J Rheumatol, 1997. **24**(11): p. 2225-9.
321. van der Heijde, D., et al., *Ankylosing spondylitis: plenary discussion and results of voting on selection of domains and some specific instruments*. J Rheumatol, 1999. **26**(4): p. 1003-5.
322. Anderson, J.J., et al., *Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(8): p. 1876-86.
323. Sieper, J., et al., *Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(5): p. 700-6.
324. Rudwaleit, M., et al., *Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy*. Arthritis Res Ther, 2010. **12**(3): p. R117.
325. Glintborg, B., et al., *Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(11): p. 2002-8.
326. Lord, P.A., et al., *Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(3): p. 563-70.
327. Perrotta, F.M., et al., *Predictive factors for partial remission according to the Ankylosing Spondylitis Assessment Study working group in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNFalpha drugs*. Reumatismo, 2014. **66**(3): p. 208-14.
328. Rausch Osthoff, A.K., et al., *2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis*. Ann Rheum Dis, 2018.
329. Klemz, B.N., et al., *The relevance of performing exercise test before starting supervised physical exercise in asymptomatic cardiovascular patients with rheumatic diseases*. Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(11): p. 1978-1986.
330. Dagfinrud, H., T.K. Kvien, and K.B. Hagen, *Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. CD002822.
331. van Tubergen, A., et al., *Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial*. Arthritis Rheum, 2001. **45**(5): p. 430-8.
332. Escalas, C., et al., *Evaluation of physiotherapy in a prospective cohort of early axial spondyloarthritis. Data from the DESIR cohort*. Joint Bone Spine, 2016. **83**(2): p. 185-90.
333. Albrecht, K., Huscher, D., *[Do we prescribe physical medicine sufficiently? Current data from the German Collaborative Arthritis Center]*. Akt Rheumatol, 2017. **42**: p. 118-121.
334. Martins, N.A., et al., *Exercise and ankylosing spondylitis with New York modified criteria: a systematic review of controlled trials with meta-analysis*. Acta Reumatol Port, 2014. **39**(4): p. 298-308.
335. Sharan, D. and J.S. Rajkumar, *Physiotherapy for Ankylosing Spondylitis: Systematic Review and a Proposed Rehabilitation Protocol*. Curr Rheumatol Rev, 2017. **13**(2): p. 121-125.

336. Jennings, F., et al., *Effects of Aerobic Training in Patients with Ankylosing Spondylitis*. J Rheumatol, 2015. **42**(12): p. 2347-53.
337. Liang, H., et al., *Effects of home-based exercise intervention on health-related quality of life for patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis*. Clin Rheumatol, 2015. **34**(10): p. 1737-44.
338. Niedermann, K., et al., *Effect of cardiovascular training on fitness and perceived disease activity in people with ankylosing spondylitis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(11): p. 1844-52.
339. Rosu, M.O., et al., *Effects of Pilates, McKenzie and Heckscher training on disease activity, spinal motility and pulmonary function in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial*. Rheumatol Int, 2014. **34**(3): p. 367-72.
340. Altan, L., et al., *Effect of Pilates training on people with ankylosing spondylitis*. Rheumatol Int, 2012. **32**(7): p. 2093-9.
341. Passalent, L.A., et al., *Exercise in ankylosing spondylitis: discrepancies between recommendations and reality*. J Rheumatol, 2010. **37**(4): p. 835-41.
342. Fongen, C., S. Halvorsen, and H. Dagfinrud, *High disease activity is related to low levels of physical activity in patients with ankylosing spondylitis*. Clin Rheumatol, 2013. **32**(12): p. 1719-25.
343. Kjekken, I., et al., *A three-week multidisciplinary in-patient rehabilitation programme had positive long-term effects in patients with ankylosing spondylitis: randomized controlled trial*. J Rehabil Med, 2013. **45**(3): p. 260-7.
344. Masiero, S., et al., *Supervised training and home-based rehabilitation in patients with stabilized ankylosing spondylitis on TNF inhibitor treatment: a controlled clinical trial with a 12-month follow-up*. Clin Rehabil, 2014. **28**(6): p. 562-72.
345. Durmus, D., et al., *Effects of a home-based exercise program on quality of life, fatigue, and depression in patients with ankylosing spondylitis*. Rheumatol Int, 2009. **29**(6): p. 673-7.
346. Durmus, D., et al., *Effects of two exercise interventions on pulmonary functions in the patients with ankylosing spondylitis*. Joint Bone Spine, 2009. **76**(2): p. 150-5.
347. Karapolat, H., et al., *Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study*. Eur J Phys Rehabil Med, 2009. **45**(4): p. 449-57.
348. Widberg, K., H. Karimi, and I. Hafstrom, *Self- and manual mobilization improves spine mobility in men with ankylosing spondylitis--a randomized study*. Clin Rehabil, 2009. **23**(7): p. 599-608.
349. Aytekin, E., et al., *Home-based exercise therapy in patients with ankylosing spondylitis: effects on pain, mobility, disease activity, quality of life, and respiratory functions*. Clin Rheumatol, 2012. **31**(1): p. 91-7.
350. Colina, M., et al., *Combination treatment with etanercept and an intensive spa rehabilitation program in active ankylosing spondylitis*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2009. **22**(4): p. 1125-9.
351. Karahan, A.Y., et al., *The Effectiveness of Exergames in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Randomized Controlled Trial*. Adv Clin Exp Med, 2016. **25**(5): p. 931-936.
352. Kraag, G., et al., *The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis--a randomized controlled trial*. J Rheumatol, 1990. **17**(2): p. 228-33.
353. Ince, G., et al., *Effects of a multimodal exercise program for people with ankylosing spondylitis*. Phys Ther, 2006. **86**(7): p. 924-35.
354. Lim, H.J., Y.I. Moon, and M.S. Lee, *Effects of home-based daily exercise therapy on joint mobility, daily activity, pain, and depression in patients with ankylosing spondylitis*. Rheumatol Int, 2005. **25**(3): p. 225-9.

355. Kraag, G., et al., *The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis--an 8-month followup*. J Rheumatol, 1994. **21**(2): p. 261-3.
356. Karapolat, H., et al., *Comparison of group-based exercise versus home-based exercise in patients with ankylosing spondylitis: effects on Bath Ankylosing Spondylitis Indices, quality of life and depression*. Clin Rheumatol, 2008. **27**(6): p. 695-700.
357. Hidding, A., et al., *Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial*. Arthritis Care Res, 1993. **6**(3): p. 117-25.
358. Helliwell, P., *A randomised trial of three different physiotherapy regimes in ankylosing spondylitis*. Physiotherapy, 1996. **82**: p. 85-90.
359. Analay, Y., et al., *The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis*. Clin Rehabil, 2003. **17**(6): p. 631-6.
360. Bakker, C., et al., *Cost effectiveness of group physical therapy compared to individualized therapy for ankylosing spondylitis. A randomized controlled trial*. J Rheumatol, 1994. **21**(2): p. 264-8.
361. Ciprian, L., et al., *The effects of combined spa therapy and rehabilitation on patients with ankylosing spondylitis being treated with TNF inhibitors*. Rheumatol Int, 2011.
362. Gurcay, E., et al., *Stanger bath therapy for ankylosing spondylitis: illusion or reality?* Clin Rheumatol, 2008. **27**(7): p. 913-7.
363. Altan, L., et al., *The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis*. Scand J Rheumatol, 2006. **35**(4): p. 283-9.
364. Codish, S., et al., *Spa therapy for ankylosing spondylitis at the Dead Sea*. Isr Med Assoc J, 2005. **7**(7): p. 443-6.
365. Rutherford, S.M., C.F. Nicolson, and E.R. Crowther, *Symptomatic improvement in function and disease activity in a patient with ankylosing spondylitis utilizing a course of chiropractic therapy: a prospective case study*. J Can Chiropr Assoc, 2005. **49**(2): p. 81-91.
366. Oosterveld, F.G., et al., *Infrared sauna in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. A pilot study showing good tolerance, short-term improvement of pain and stiffness, and a trend towards long-term beneficial effects*. Clin Rheumatol, 2009. **28**(1): p. 29-34.
367. Tarner, I.H., et al., *The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1beta, and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis*. Clin Rheumatol, 2009. **28**(4): p. 397-402.
368. Samborski, W., et al., *[Can thermal therapy of ankylosing spondylitis induce an activation of the disease?]*. Z Rheumatol, 1992. **51**(3): p. 127-31.
369. Gemignani, G., et al., *Transcutaneous electrical nerve stimulation in ankylosing spondylitis: a double-blind study*. Arthritis Rheum, 1991. **34**(6): p. 788-9.
370. Turan, Y., et al., *Is magnetotherapy applied to bilateral hips effective in ankylosing spondylitis patients? A randomized, double-blind, controlled study*. Rheumatol Int, 2014. **34**(3): p. 357-65.
371. Silte Karamanlioglu, D., et al., *Effectiveness of ultrasound treatment applied with exercise therapy on patients with ankylosing spondylitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Rheumatol Int, 2016. **36**(5): p. 653-61.
372. Spadaro, A., et al., *Occupational therapy in ankylosing spondylitis: Short-term prospective study in patients treated with anti-TNF-alpha drugs*. Joint Bone Spine, 2008. **75**(1): p. 29-33.
373. Barkhuizen, A., et al., *Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2006. **33**(9): p. 1805-12.

374. Dougados, M., et al., *A double blind crossover placebo controlled trial of ximoprofen in as*. J Rheumatol, 1989. **16**(8): p. 1167-9.
375. Dougados, M., et al., *Ximoprofen in ankylosing spondylitis. A double blind placebo controlled dose ranging study*. Scand J Rheumatol, 1994. **23**(5): p. 243-8.
376. Sturrock, R.D. and F.D. Hart, *Double-blind cross-over comparison of indomethacin, flurbiprofen, and placebo in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 1974. **33**(2): p. 129-31.
377. van der Heijde, D., et al., *Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(4): p. 1205-15.
378. Kroon, F.P., et al., *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review*. J Rheumatol, 2016. **43**(3): p. 607-17.
379. Wang, R., A. Dasgupta, and M.M. Ward, *Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(6): p. 1152-60.
380. Sieper, J., et al., *Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1*. Ann Rheum Dis, 2013.
381. Gossec, L., et al., *Efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(11): p. 1563-7.
382. Sieper, J., et al., *Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(3): p. 323-9.
383. Escalas, C., S. Trijau, and M. Dougados, *Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(7): p. 1317-25.
384. Walker, C., et al., *Celecoxib versus diclofenac for the treatment of ankylosing spondylitis: 12-week randomized study in Norwegian patients*. J Int Med Res, 2016. **44**(3): p. 483-95.
385. Balazcs, E., et al., *A randomized, clinical trial to assess the relative efficacy and tolerability of two doses of etoricoxib versus naproxen in patients with ankylosing spondylitis*. BMC Musculoskelet Disord, 2016. **17**(1): p. 426.
386. Peloso, P.M., et al., *Longitudinal numbers-needed-to-treat (NNT) for achieving various levels of analgesic response and improvement with etoricoxib, naproxen, and placebo in ankylosing spondylitis*. BMC Musculoskelet Disord, 2011. **12**: p. 165.
387. Dougados, M., et al., *Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled SPARSE study*. Arthritis Res Ther, 2014. **16**(6): p. 481.
388. van der Heijde, D., et al., *2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(6): p. 905-8.
389. Zochling, J., et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in ankylosing spondylitis--a population-based survey*. Clin Rheumatol, 2006. **25**(6): p. 794-800.
390. Wanders, A., et al., *Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(6): p. 1756-65.
391. Sieper, J., et al., *Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS)*. Ann Rheum Dis, 2015.
392. Colebatch, A.N., J.L. Marks, and C.J. Edwards, *Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving*

- methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis)*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(11): p. CD008872.
393. Kristensen, L.E., et al., *Safety of Etoricoxib, Celecoxib, and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthritis Patients: A Swedish National Population-Based Cohort Study*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2015. **67**(8): p. 1137-49.
394. Cannon, C.P., et al., *Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison*. Lancet, 2006. **368**(9549): p. 1771-81.
395. Farkouh, M.E., et al., *Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial*. Lancet, 2004. **364**(9435): p. 675-84.
396. Song, I.H., et al., *Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(4): p. 929-38.
397. Bally, M., et al., *Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data*. BMJ, 2017. **357**: p. j1909.
398. Fanelli, A., et al., *Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications*. Ther Adv Drug Saf, 2017. **8**(6): p. 173-182.
399. Bolten, W., Krüger, K., Reiter, S., *Nichtsteroidale Antirheumatika, aktualisierte Empfehlungen zur Verordnung.*, in *Empfehlungen*, D.G.f. Rheumatologie, Editor. 2009, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie: <https://www.dgrh.de/Start/Publikationen/Empfehlungen/Medikation/Nichtsteroidale-Antirheumatika.html>.
400. Burmester, G., et al., *The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(5): p. 818-22.
401. Ärzteschaft, A.d.d., *Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen*, in *Band 35, Sonderheft 1*, A.d.d. Ärzteschaft, Editor. 2008.
402. Lanza, F.L., et al., *Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(3): p. 728-38.
403. Yokoyama, H., et al., *Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antiplatelet effect of aspirin*. J Clin Pharm Ther, 2013. **38**(1): p. 12-5.
404. Catella-Lawson, F., et al., *Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin*. N Engl J Med, 2001. **345**(25): p. 1809-17.
405. Zhang, X., et al., *Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis*. BMC Nephrol, 2017. **18**(1): p. 256.
406. Gooch, K., et al., *NSAID use and progression of chronic kidney disease*. Am J Med, 2007. **120**(3): p. 280 e1-7.
407. Basavaraj, K.H., et al., *The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis*. Int J Dermatol, 2010. **49**(12): p. 1351-61.
408. Gossec, L., et al., *European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(3): p. 499-510.
409. Canoui-Poitrine, F., et al., *Early tumor necrosis factor alpha antagonist therapy in everyday practice for inflammatory back pain suggesting axial spondyloarthritis: results*

- from a prospective multicenter french cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014. **66**(9): p. 1395-402.
410. Chen, C., et al., *Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(11): p. e3060.
 411. Betts, K.A., et al., *Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis*. *Rheumatol Ther*, 2016. **3**(2): p. 323-336.
 412. Callhoff, J., et al., *Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis*. *Ann Rheum Dis*, 2014.
 413. Li, Z.H., et al., *Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials, and the comparison of the Caucasian and Chinese population*. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2013. **23**(5): p. 497-506.
 414. Wang, H., et al., *Randomized, placebo controlled and double-blind trials of efficacy and safety of adalimumab for treating ankylosing spondylitis: a meta-analysis*. *Int J Rheum Dis*, 2014. **17**(2): p. 142-8.
 415. Wang, Y., et al., *Comparative Efficacy and Acceptability of Anti-TNF-Alpha Therapy in Ankylosing Spondylitis: A Mixed-Treatments Comparison*. *Cell Physiol Biochem*, 2016. **39**(5): p. 1679-1694.
 416. Braun, J., et al., *Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 1995. **38**(4): p. 499-505.
 417. Zochling, J., et al., *Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**(4): p. 423-32.
 418. Sepriano, A., et al., *Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis*. *RMD Open*, 2017. **3**(1): p. e000396.
 419. Maxwell, L.J., et al., *TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(4): p. CD005468.
 420. Olivieri, I., et al., *Efficacy, safety and cost per responder of biologics in the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2016. **34**(5): p. 935-940.
 421. Ren, L., et al., *Efficacy of antitumor necrosis factor(alpha) agents on patients with ankylosing spondylitis*. *Am J Med Sci*, 2013. **346**(6): p. 455-61.
 422. van der Heijde, D., et al., *Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(9): p. 1218-21.
 423. Dougados, M., et al., *Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE)*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(5): p. 799-804.
 424. Haibel, H., et al., *Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(7): p. 1981-91.
 425. Song, I.H., et al., *Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(4): p. 590-6.
 426. Barkham, N., et al., *Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis*. *Arthritis Rheum*, 2009. **60**(4): p. 946-54.

427. Sieper, J., et al., *Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1)*. *Ann Rheum Dis*, 2013. **72**(6): p. 815-22.
428. Corbett, M., et al., *Tumour necrosis factor-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation*. *Health Technol Assess*, 2016. **20**(9): p. 1-334, v-vi.
429. Ciurea, A., et al., *Tumor Necrosis Factor alpha Inhibition in Radiographic and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Results From a Large Observational Cohort*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(12): p. 3096-106.
430. Corli, J., et al., *Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibition in Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Treatment Response, Drug Survival, and Patient Outcome*. *J Rheumatol*, 2015. **42**(12): p. 2376-82.
431. Kristensen, L.E., et al., *Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. **62**(10): p. 1362-9.
432. Arends, S., et al., *Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study*. *Arthritis Res Ther*, 2011. **13**(3): p. R94.
433. Vastesaeger, N., et al., *Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(6): p. 973-81.
434. Maneiro, J.R., et al., *Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis*. *RMD Open*, 2015. **1**(1): p. e000017.
435. van der Heijde, D., et al., *Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(7): p. 2136-46.
436. van der Heijde, D., et al., *Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(6): p. 922-9.
437. Davis, J.C., Jr., et al., *Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(11): p. 3230-6.
438. Davis, J.C., et al., *Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(11): p. 1557-62.
439. Davis, J.C., Jr., et al., *Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(3): p. 346-52.
440. Calin, A., et al., *Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2004. **63**(12): p. 1594-600.
441. Dijkmans, B., et al., *Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 2009. **36**(6): p. 1256-64.
442. Martin-Mola, E., et al., *Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2010. **28**(2): p. 238-45.
443. van der Heijde, D., et al., *Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**(12): p. 1572-7.
444. Dougados, M., et al., *A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(8): p. 1430-5.

445. Navarro-Sarabia, F., et al., *High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study)*. Rheumatology (Oxford), 2011. **50**(10): p. 1828-37.
446. Braun, J., et al., *Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(6): p. 1543-51.
447. Inman, R.D., et al., *Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(11): p. 3402-12.
448. Braun, J., et al., *Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial*. Lancet, 2002. **359**(9313): p. 1187-93.
449. Braun, J., et al., *Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(2): p. 229-34.
450. Braun, J., et al., *Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years*. Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(5): p. 670-6.
451. Braun, J., et al., *Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(3): p. 340-5.
452. Baraliakos, X., et al., *Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years--early clinical response predicts long-term outcome*. Rheumatology (Oxford), 2011. **50**(9): p. 1690-9.
453. van der Heijde, D., et al., *Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT)*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(2): p. 582-91.
454. Heldmann, F., et al., *The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): a European multicentre study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab*. Clin Exp Rheumatol, 2011. **29**(4): p. 672-80.
455. Bao, C., et al., *Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial*. Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(9): p. 1654-63.
456. Deodhar, A., et al., *Safety and Efficacy of Golimumab Administered Intravenously in Adults with Ankylosing Spondylitis: Results through Week 28 of the GO-ALIVE Study*. J Rheumatol, 2018. **45**(3): p. 341-348.
457. Dougados, M., et al., *Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(8): p. 2091-102.
458. Huang, F., et al., *Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(3): p. 587-94.
459. Landewe, R., et al., *Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(1): p. 39-47.
460. Park, W., et al., *A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study*. Ann Rheum Dis, 2013. **72**(10): p. 1605-12.
461. Cohen, J.D., et al., *Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series*. J Rheumatol, 2007. **34**(2): p. 380-5.

462. Davis, J.C., Jr., et al., *Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study*. *Arthritis Rheum*, 2007. **57**(6): p. 1050-7.
463. Braun, J., et al., *Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly*. *Rheumatology (Oxford)*, 2007. **46**(6): p. 999-1004.
464. Boonen, A., et al., *Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept*. *J Rheumatol*, 2008. **35**(4): p. 662-7.
465. Kimel, M., et al., *Norms-based assessment of patient-reported outcomes associated with adalimumab monotherapy in patients with ankylosing spondylitis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2011. **29**(4): p. 624-32.
466. Braun, J., et al., *Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(8): p. 1032-6.
467. Gonnet-Gracia, C., et al., *Anti-nuclear antibodies, anti-DNA and C4 complement evolution in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis treated with TNF-alpha blockers*. *Clin Exp Rheumatol*, 2008. **26**(3): p. 401-7.
468. Maksymowych, W.P., et al., *Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study*. *J Rheumatol*, 2010. **37**(8): p. 1728-34.
469. van der Heijde, D., et al., *Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(5): p. 1324-31.
470. Baraliakos, X., et al., *Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab*. *Rheumatology (Oxford)*, 2007. **46**(9): p. 1450-3.
471. Haroon, N., et al., *The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(10): p. 2645-54.
472. Kim, T.J., et al., *Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis according to tumor necrosis factor blocker exposure: Observation Study of Korean Spondyloarthropathy Registry (OSKAR) data*. *Joint Bone Spine*, 2016. **83**(5): p. 569-72.
473. Maas, F., et al., *Reduction in Spinal Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Prolonged Treatment With Tumor Necrosis Factor Inhibitors*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017. **69**(7): p. 1011-1019.
474. Molnar, C., et al., *TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort*. *Ann Rheum Dis*, 2018. **77**(1): p. 63-69.
475. Park, J.W., et al., *Impact of Dose Tapering of Tumor Necrosis Factor Inhibitor on Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis*. *PLoS One*, 2016. **11**(12): p. e0168958.
476. Visvanathan, S., et al., *Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(2): p. 175-82.
477. Siu, S., et al., *Meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015. **67**(6): p. 754-64.
478. van der Heijde, D., et al., *Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2006. **55**(4): p. 569-74.
479. Barkham, N., et al., *Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(11): p. 1926-8.

480. Keat, A.C., et al., *Influence of biologic therapy on return to work in people with work disability due to ankylosing spondylitis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47**(4): p. 481-3.
481. Kristensen, L.E., et al., *Sick leave in patients with ankylosing spondylitis before and after anti-TNF therapy: a population-based cohort study*. *Rheumatology (Oxford)*, 2011.
482. Maksymowych, W.P., et al., *Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 2010. **37**(2): p. 385-92.
483. Wallman, J.K., et al., *Work disability in non-radiographic axial spondyloarthritis patients before and after start of anti-TNF therapy: a population-based regional cohort study from southern Sweden*. *Rheumatology (Oxford)*, 2017.
484. Baeten, D., et al., *Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2013.
485. Baeten, D., et al., *Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(26): p. 2534-48.
486. Sieper, J., et al., *Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(3): p. 571-592.
487. Pavelka, K., et al., *Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3*. *Arthritis Res Ther*, 2017. **19**(1): p. 285.
488. Deodhar, A.A., et al., *Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1)*. *Arthritis Rheumatol*, 2016. **68**(12): p. 2901-2910.
489. Deodhar, A., et al., *Secukinumab provides rapid and persistent relief in pain and fatigue symptoms in patients with ankylosing spondylitis irrespective of baseline C-reactive protein levels or prior tumour necrosis factor inhibitor therapy: 2-year data from the MEASURE 2 study*. *Clin Exp Rheumatol*, 2018.
490. Baraliakos, X., et al., *Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(2): p. 408-12.
491. Baraliakos, X., et al., *Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial*. *Clin Exp Rheumatol*, 2018. **36**(1): p. 50-55.
492. Braun, J., et al., *Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(6): p. 1070-1077.
493. Marzo-Ortega, H., et al., *Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2*. *RMD Open*, 2017. **3**(2): p. e000592.
494. Song, I.H., et al., *Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial*. *Arthritis Rheum*, 2010. **62**(5): p. 1290-7.
495. Song, I.H., et al., *Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(6): p. 1108-10.
496. Sieper, J., et al., *Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN)*. *Ann Rheum Dis*, 2015. **74**(6): p. 1051-7.

497. Sieper, J., et al., *Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials*. Ann Rheum Dis, 2013.
498. Poddubnyy, D., et al., *Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS)*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(5): p. 817-23.
499. Deodhar, A., et al., *Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis*. Arthritis Rheumatol, 2018.
500. Heiberg, M.S., et al., *The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(2): p. 234-40.
501. Glintborg, B., et al., *Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry*. Ann Rheum Dis, 2013. **72**(7): p. 1149-55.
502. Ciurea, A., et al., *Impaired response to treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors in smokers with axial spondyloarthritis*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(3): p. 532-9.
503. Glintborg, B., et al., *Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry*. Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(4): p. 659-68.
504. Micheroli, R., et al., *Impact of obesity on the response to tumor necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis*. Arthritis Res Ther, 2017. **19**(1): p. 164.
505. Breban, M., et al., *Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(1): p. 88-97.
506. Marzo-Ortega, H., et al., *Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(11): p. 1568-75.
507. Li, E.K., et al., *Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(9): p. 1358-63.
508. Perez-Guijo, V.C., et al., *Increased efficacy of infliximab associated with methotrexate in ankylosing spondylitis*. Joint Bone Spine, 2007. **74**(3): p. 254-8.
509. Ma, Z., et al., *Safety of tumor necrosis factor-alpha inhibitors for treatment of ankylosing spondylitis: A meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(25): p. e7145.
510. Diel, R., et al., *[Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases]*. Pneumologie, 2009. **63**(6): p. 329-34.
511. Fouque-Aubert, A., et al., *Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(10): p. 1756-61.
512. Xu, Z., et al., *Risk of infection in patients with spondyloarthritis and ankylosing spondylitis receiving antitumor necrosis factor therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Exp Ther Med, 2017. **14**(4): p. 3491-3500.
513. Mariette, X., et al., *Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(11): p. 1895-904.
514. Baraliakos, X., et al., *Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab*. Arthritis Res Ther, 2005. **7**(3): p. R439-44.

515. Landewe, R., et al., *Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study*. *Lancet*, 2018. **392**(10142): p. 134-144.
516. Sieper, J., et al., *Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2*. *Ann Rheum Dis*, 2014. **73**(1): p. 108-13.
517. Fong, W., et al., *The effectiveness of a real life dose reduction strategy for tumour necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. **55**(10): p. 1837-42.
518. Inman, R.D. and W.P. Maksymowych, *A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 2010. **37**(6): p. 1203-10.
519. Krzysiek, R., et al., *Circulating concentration of infliximab and response to treatment in ankylosing spondylitis: results from a randomized control study*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(5): p. 569-76.
520. Arends, S., et al., *The formation of autoantibodies and antibodies to TNF-alpha blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2010. **28**(5): p. 661-8.
521. de Vries, M.K., et al., *Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(9): p. 1252-4.
522. de Vries, M.K., et al., *Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(4): p. 531-5.
523. Lie, E., et al., *Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(1): p. 157-63.
524. Ciurea, A., et al., *Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort*. *Arthritis Res Ther*, 2016. **18**: p. 71.
525. Navarro-Compan, V., et al., *Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: results from a systematic literature review*. *RMD Open*, 2017. **3**(2): p. e000524.
526. Deodhar, A. and D. Yu, *Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2017. **47**(3): p. 343-350.
527. Sepriano, A., et al., *Effect of Comedication With Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Retention of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Spondyloarthritis: A Prospective Cohort Study*. *Arthritis Rheumatol*, 2016. **68**(11): p. 2671-2679.
528. Nissen, M.J., et al., *The Effect of Comedication With a Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug on Drug Retention and Clinical Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Axial Spondyloarthritis*. *Arthritis Rheumatol*, 2016. **68**(9): p. 2141-50.
529. Chen, J. and C. Liu, *Sulfasalazine for ankylosing spondylitis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): p. CD004800.
530. Chen, J., S. Lin, and C. Liu, *Sulfasalazine for ankylosing spondylitis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(11): p. CD004800.
531. Fagerli, K.M., et al., *Is there a role for sulphasalazine in axial spondyloarthritis in the era of TNF inhibition? Data from the NOR-DMARD longitudinal observational study*. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. **53**(6): p. 1087-94.
532. Genc, H., et al., *The effects of sulfasalazine treatment on enthesal abnormalities of inflammatory rheumatic diseases*. *Clin Rheumatol*, 2007. **26**(7): p. 1104-10.

533. Braun, J., et al., *Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**(9): p. 1147-53.
534. Khanna Sharma, S., et al., *A randomized controlled trial to study the efficacy of sulfasalazine for axial disease in ankylosing spondylitis*. *Int J Rheum Dis*, 2018. **21**(1): p. 308-314.
535. Liu, Y.F., et al., *Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis*. *Exp Ther Med*, 2014. **8**(5): p. 1585-1592.
536. Deng, X., et al., *Thalidomide reduces recurrence of ankylosing spondylitis in patients following discontinuation of etanercept*. *Rheumatol Int*, 2013. **33**(6): p. 1409-13.
537. Chen, J., C. Liu, and J. Lin, *Methotrexate for ankylosing spondylitis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): p. CD004524.
538. Chen, J., et al., *Methotrexate for ankylosing spondylitis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(2): p. CD004524.
539. Haibel, H., et al., *Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial*. *Ann Rheum Dis*, 2013.
540. Maksymowych, W.P., et al., *A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2002. **46**(3): p. 766-73.
541. Haibel, H., et al., *Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate*. *Rheumatology (Oxford)*, 2003. **42**(8): p. 1018-20.
542. Cairns, A.P., et al., *An open study of pulse pamidronate treatment in severe ankylosing spondylitis, and its effect on biochemical markers of bone turnover*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(2): p. 338-9.
543. Malaviya, A.N., et al., *A new strategy of drug treatment in NSAID-unresponsive ankylosing spondylitis: combination of pamidronate and methylprednisolone monthly intravenous infusions on the background of a combination of disease modifying drugs sulfasalazine and methotrexate*. *J Assoc Physicians India*, 2007. **55**: p. 193-7.
544. Santra, G., et al., *Assessment of the efficacy of pamidronate in ankylosing spondylitis: an open prospective trial*. *Singapore Med J*, 2010. **51**(11): p. 883-7.
545. Coates, L., et al., *Clinical efficacy of oral alendronate in ankylosing spondylitis: a randomised placebo-controlled trial*. *Clin Exp Rheumatol*, 2017. **35**(3): p. 445-451.
546. Chatfield, S.M., et al., *Complementary and alternative medicines in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study*. *Clin Rheumatol*, 2009. **28**(2): p. 213-7.
547. Brophy, S., et al., *Internet-based randomised controlled trials for the evaluation of complementary and alternative medicines: probiotics in spondyloarthropathy*. *BMC Musculoskelet Disord*, 2008. **9**: p. 4.
548. Jenks, K., et al., *Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: a randomized controlled trial*. *J Rheumatol*, 2010. **37**(10): p. 2118-25.
549. Gotestam Skorpen, C., et al., *The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(5): p. 795-810.
550. Flint, J., et al., *BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids*. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. **55**(9): p. 1693-7.
551. Villiger, P.M., et al., *Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(10): p. 1842-4.
552. Verstappen, S.M., et al., *Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(5): p. 823-6.

553. Jakobsson, G.L., et al., *Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study*. Ann Rheum Dis, 2015.
554. van den Brandt, S., et al., *Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients*. Arthritis Res Ther, 2017. **19**(1): p. 64.
555. Mahendira, D., et al., *Analysis of the effect of the oral contraceptive pill on clinical outcomes in women with ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2014. **41**(7): p. 1344-8.
556. Huang, Z., et al., *Efficacy and safety of ultrasound-guided local injections of etanercept into entheses of ankylosing spondylitis patients with refractory Achilles enthesitis*. Clin Exp Rheumatol, 2011. **29**(4): p. 642-9.
557. Maugars, Y., et al., *Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study*. Br J Rheumatol, 1996. **35**(8): p. 767-70.
558. Luukkainen, R., et al., *Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy*. Clin Exp Rheumatol, 1999. **17**(1): p. 88-90.
559. Zheng, Y., et al., *Tomography-guided palisade sacroiliac joint radiofrequency neurotomy versus celecoxib for ankylosing spondylitis: a open-label, randomized, and controlled trial*. Rheumatol Int, 2014. **34**(9): p. 1195-202.
560. Braun, J., et al., *Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging*. J Rheumatol, 1996. **23**(4): p. 659-64.
561. Vander Cruyssen, B., et al., *Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(1): p. 73-81.
562. Lu, M.C., et al., *Incident osteoarthritis and osteoarthritis-related joint replacement surgery in patients with ankylosing spondylitis: A secondary cohort analysis of a nationwide, population-based health claims database*. PLoS One, 2017. **12**(11): p. e0187594.
563. Bhan, S., K.K. Eachempati, and R. Malhotra, *Primary cementless total hip arthroplasty for bony ankylosis in patients with ankylosing spondylitis*. J Arthroplasty, 2008. **23**(6): p. 859-66.
564. Kiaer, T. and M. Gehrchen, *Transpedicular closed wedge osteotomy in ankylosing spondylitis: results of surgical treatment and prospective outcome analysis*. Eur Spine J, 2010. **19**(1): p. 57-64.
565. Regel, A., et al., *Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis*. RMD Open, 2017. **3**(1): p. e000397.
566. Pigge, R.R., et al., *Effectiveness of preoperative planning in the restoration of balance and view in ankylosing spondylitis*. Neurosurg Focus, 2008. **24**(1): p. E7.
567. Anwar, F., et al., *Delayed presentation and diagnosis of cervical spine injuries in long-standing ankylosing spondylitis*. Eur Spine J, 2011. **20**(3): p. 403-7.
568. Hoh, D.J., P. Khoeir, and M.Y. Wang, *Management of cervical deformity in ankylosing spondylitis*. Neurosurg Focus, 2008. **24**(1): p. E9.
569. Sapkas, G., et al., *Surgical outcome after spinal fractures in patients with ankylosing spondylitis*. BMC Musculoskelet Disord, 2009. **10**: p. 96.
570. Thumbikat, P., et al., *Spinal cord injury in patients with ankylosing spondylitis: a 10-year review*. Spine (Phila Pa 1976), 2007. **32**(26): p. 2989-95.
571. Whang, P.G., et al., *The management of spinal injuries in patients with ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a comparison of treatment methods and clinical outcomes*. J Spinal Disord Tech, 2009. **22**(2): p. 77-85.

572. Krüger K, A.K., Rehart S, Scholz R, and Kommission Pharmakotherapie der DGRh, *Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur perioperativen Vorgehensweise unter Therapie mit DMARDs und Biologika bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen*. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2014.
573. Ayhan, F., M. Gecene, and R. Gündüz, *Long-Term Effects of Comprehensive Inpatient Rehabilitation on Function and Disease Activity in Patients with Chronic Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis*. Turk J Rheumatol, 2011. **26**: p. 135-142.
574. Staalesen Strumse, Y.A., et al., *Efficacy of rehabilitation for patients with ankylosing spondylitis: comparison of a four-week rehabilitation programme in a Mediterranean and a Norwegian setting*. J Rehabil Med, 2011. **43**(6): p. 534-42.
575. Masiero, S., et al., *Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy: a randomized controlled trial*. J Rheumatol, 2011. **38**(7): p. 1335-42.
576. Van Tubergen, A., et al., *Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial*. Arthritis Rheum, 2002. **47**(5): p. 459-67.
577. Mau, W. and A. Muller, *[Rehabilitation and outpatient physiotherapy in rheumatic disease patients. Results of cross-sectional studies of patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis and rheumatologists]*. Z Rheumatol, 2008. **67**(7): p. 542-53.
578. Boonen, A., et al., *ASAS/WHO ICF Core Sets for ankylosing spondylitis (AS): how to classify the impact of AS on functioning and health*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(1): p. 102-7.
579. Boonen, A., et al., *Aspects relevant for functioning in patients with ankylosing spondylitis according to the health professionals: a Delphi study with the ICF as reference*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(8): p. 997-1002.
580. van Echteld, I., et al., *Identification of the most common problems by patients with ankylosing spondylitis using the international classification of functioning, disability and health*. J Rheumatol, 2006. **33**(12): p. 2475-83.
581. Ward, M.M., *Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients*. Arthritis Care Res, 1999. **12**(4): p. 247-55.
582. Boonen, A., et al., *Which aspects of functioning are relevant for patients with ankylosing spondylitis: results of focus group interviews*. J Rheumatol, 2009. **36**(11): p. 2501-11.
583. Sigl, T., et al., *ICF based comparison of disease specific instruments measuring physical functional ability in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(11): p. 1576-81.
584. Gordeev, V.S., et al., *Role of contextual factors in health-related quality of life in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(1): p. 108-12.
585. van Genderen, S., et al., *Social Role Participation in Patients With Ankylosing Spondylitis: A Cross-Sectional Comparison With Population Controls*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016. **68**(12): p. 1899-1905.
586. Zink, A., W. Mau, and M. Schneider, *Epidemiologische und sozialmedizinische Aspekte entzündlich-rheumatischer Systemerkrankungen Internist (Berl)*, 2001. **42**(2): p. 211-6, 219-22.
587. Ward, M.M. and S. Kuzis, *Risk factors for work disability in patients with ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2001. **28**(2): p. 315-21.
588. Cakar, E., et al., *Work disability in ankylosing spondylitis: differences among working and work-disabled patients*. Clin Rheumatol, 2009. **28**(11): p. 1309-14.
589. Boonen, A., et al., *Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries*. Ann Rheum Dis, 2002. **61**(5): p. 429-37.
590. Boonen, A., et al., *Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients*. Ann Rheum Dis, 2001. **60**(4): p. 353-8.

591. Castillo-Ortiz, J.D., et al., *Work Outcome in Patients With Ankylosing Spondylitis: Results From a 12-Year Followup of an International Study*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016. **68**(4): p. 544-52.
592. Bönisch, A., *Evaluation eines Schulungsprogramms für Patienten mit Spondylitis ankylosans*, in *Prädiktion, Verfahrensoptimierung und Kosten in der medizinischen Rehabilitation*, F. Pertermann, Editor. 2005: Regensburg. p. 51-102.
593. Krauth, C., Rieger, J., Bönisch, A., Ehlebracht-König, I., Schwartz, FW., *Gesundheitsökonomische Evaluation eines Patientenschulungsprogramms Spondylitis ankylosans in der stationären Rehabilitation*, in *Prädiktion, Verfahrensoptimierung und Kosten in der medizinischen Rehabilitation*, F. Petermann, Editor. 2005, S. Roderer Verlag: Regensburg. p. 103-143.
594. Mau, W. and I. Ehlebracht-König, *[Rehabilitation in axial spondyloarthritides]*. Rehabilitation (Stuttg), 2013. **52**(1): p. 51-62.
595. Rodriguez-Lozano, C., et al., *Outcome of an education and home-based exercise programme for patients with ankylosing spondylitis: a nationwide randomized study*. Clin Exp Rheumatol, 2013. **31**(5): p. 739-48.
596. Mathey, D.L., et al., *Relationship between smoking and patient-reported measures of disease outcome in ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2011. **38**(12): p. 2608-15.
597. Zhao, S., et al., *Increasing smoking intensity is associated with increased disease activity in axial spondyloarthritis*. Rheumatol Int, 2017. **37**(2): p. 239-244.
598. Ward, M.M., et al., *Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(7): p. 859-66.
599. Dougados, M., et al., *The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients*. Joint Bone Spine, 2011. **78**(6): p. 598-603.
600. Chung, H.Y., et al., *Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(6): p. 809-16.
601. Feldtkeller, E., *Do patient self-help organizations help?* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2002. **16**(4): p. 667-73.

Erstveröffentlichung: 12/2013

Überarbeitung von: 11/2018

Nächste Überprüfung geplant: 11/2023

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online