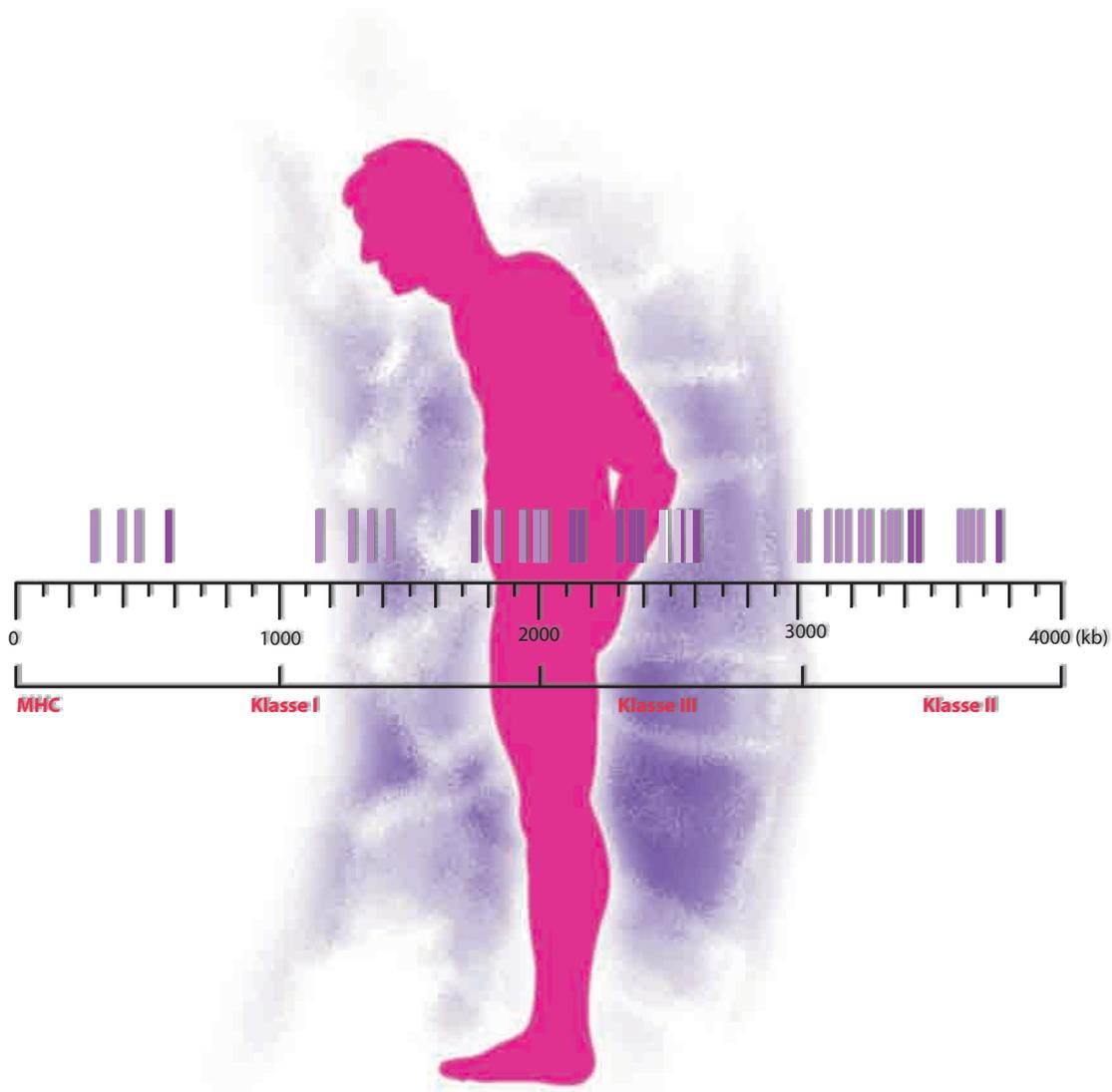


Axiale Spondyloarthritis

3. Auflage

Prof. Dr. Jürgen Braun
Prof. Dr. Joachim Sieper



Axiale Spondyloarthritis



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Braun, Jürgen:

Axiale Spondyloarthritis/Jürgen Braun und Joachim Sieper.-

3. Auflage – Bremen: UNI-MED, 2014, ISBN 978-3-8374-6228-9

© 2002, 2014 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen, liebe Leserinnen und Leser,

wir freuen uns, Ihnen jetzt die dritte Auflage des Buches mit dem ursprünglichen Titel “Ankylosierende Spondylitis”, jetzt “Axiale Spondyloarthritis”, vorlegen zu können. Die Auflage hat uns diesmal besonders viel Mühe gekostet, weil sich doch vieles in relativ kurzer Zeit geändert hat. So viele Studien zu Diagnose, Klassifikation und Therapie hatte es auf diesem Gebiet zuvor noch nicht gegeben. Von den Veränderungen zeugt allein schon der neue Titel “Axiale Spondyloarthritis”, der anzeigt, dass die Experten auf dem Gebiet die historische Herausforderung der letzten Jahrzehnte – einer Diagnoseverzögerung von mehreren Jahren – entgegengetreten sind und das Spektrum des in Deutschland traditionell M. Bechterew genannten Krankheitsbildes mit den neuen ASAS-Klassifikationskriterien beträchtlich erweitert haben. Damit muss der Rheumatologe mit der Diagnosestellung nicht mehr warten, bis röntgenologisch sichtbare strukturelle Veränderungen in den Sakroiliakgelenken eingetreten sind. Die Faktoren, die in der Frühphase der Erkrankung heute die größte Bedeutung haben, sind HLA B27 und die Magnetresonanztomographie.

Wir hoffen, die zum Teil sehr komplexen Zusammenhänge einfach und klar zur Darstellung gebracht zu haben, um möglichst vielen Ärzten und Interessierten die wesentlichen Einblicke zu ermöglichen. Wie schon bei den letzten Auflagen freuen wir uns auch bei dieser 3. Auflage über Anregungen und konstruktive Kritik und hoffen, bei der nächsten Auflage wieder ähnlich viele Neuerungen zum Wohl unserer Patienten und zum Ruhm der Wissenschaft zu Papier bringen zu dürfen.

Wir bedanken uns sehr herzlich bei unserem Kollegen Herrn Professor Ernst Feldtkeller für die Überarbeitung des Kapitels 6. dieses Buches. Der inzwischen über 80-jährige Patient Ernst Feldtkeller ist seit 1981 wissenschaftlicher Redakteur der Mitgliederzeitschrift der großen deutschen Selbsthilfegemeinschaft “Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew e.V.” (DVMB). 1995 erhielt er das Verdienstkreuz am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland, im Jahr 2007 wurde ihm die Kussmaul-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und im Jahr 2012 die Carol-Nachman-Medaille für Rheumatologie verliehen.

Herne und Berlin, im August 2014

*Jürgen Braun
Joachim Sieper*

Autoren

Autoren der aktualisierten 3. Auflage

Prof. Dr. Jürgen Braun
Rheumazentrum Ruhrgebiet
St. Josefs-Krankenhaus
Landgrafenstraße 15
44652 Herne

Prof. Dr. Joachim Sieper
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Autoren der 1. Auflage

Prof. Dr. Olaf Adam, Dr. Detlef Becker-Capeller, Dr. Hans-Joachim Bergerhausen, Dr. Heinrich Böhm, Priv.-Doz. Dr. Matthias Bollow, Dr. Jan Brandt, Prof. Dr. Jürgen Braun, Maxime Breban, MD, PhD Matthew A. Brown, MD, PhD, Priv.-Doz. Dr. Albrecht Falkenbach, Prof. Dr. Ernst Feldtkeller, Priv.-Doz. Dr. Helmut Franck, Dr. Robert Francois, Ludwig Hammel, Prof. Dr. Michael Hammer, Priv.-Doz. Dr. Thomas Höhler, Priv.-Doz. Dr. Herbert Kellner, Dr. Wolfgang Kellner, Prof. Dr. Muhammad Asim Khan, MD, FRCP, FACP, Priv.-Doz. Dr. Lars Köhler, Prof. Dr. Andreas Krause, Priv.-Doz. Dr. Jens G. Kuipers, Dr. Dirk Lautermann, Prof. Dr. Ernst-Martin Lemmel, Dr. Joachim Listing, Prof. Dr. Elisabeth Märker-Hermann, Dr. rer. nat. Ekkehard May, Prof. Dr. Marjatta Leirisalo-Repo MD, Prof. Dr. Monika Østensen, Prof. Dr. Theodore Pincus, Dr. Martin Rudwaleit, acc. Prof. Dr. Hasham El Saghir, Prof. Dr. Joachim Sieper, Prof. Dr. Desiree van der Heijde, Prof. Dr. Sjeff van der Linden, Priv.-Doz. Dr. Jürgen Wollenhaupt, Prof. Dr. Henning Zeidler und Prof. Dr. Angela Zink.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung und Grundlagen	12
1.1.	Definition	12
1.2.	Einführung und Grundlagen	12
1.2.1.	Epidemiologie der axialen Spondyloarthritis	12
1.2.2.	Historische Aspekte	12
1.2.3.	Diagnostische Kriterien für die Spondylitis ankylosans	14
1.2.4.	Klassifikationskriterien für Spondyloarthritiden	14
1.2.4.1.	Historische Kriterien für die Spondylitis ankylosans	14
1.2.4.2.	Klassifikationskriterien für Spondyloarthritis	16
1.2.5.	Prävalenz und Inzidenz	16
1.3.	Geschlechtsunterschiede bei der Spondylitis ankylosans	19
1.3.1.	Erkrankungshäufigkeit	19
1.3.2.	Krankheitsbeginn und Diagnosestellung	19
1.3.3.	Familiäre Häufung der Spondylitis ankylosans	20
1.3.4.	Unterschiede in der Krankheitsaktivität	20
1.3.5.	Schwangerschaft	20
1.4.	Standardmessmethoden	21
1.4.1.	ASAS Core Set	22
1.4.2.	Vergleich mit anderen Core Sets	22
1.4.3.	Response-Kriterien	27
1.5.	Sozioökonomische Bedeutung	29
1.5.1.	Arbeitsunfähigkeit	30
1.5.2.	Einfluss auf den Berufsverlauf	31
1.5.3.	Erwerbsunfähigkeit/Definitives Ausscheiden aus dem Erwerbsleben	32
1.6.	Krankheitsverlauf bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis einschließlich der Spondylitis ankylosans und Mortalität	35
1.6.1.	Verlauf und Prognose	36
1.6.2.	Mortalitätsstudien bei nicht-bestrahlten AS-Patienten	37
1.6.3.	Mortalität und Bestrahlung bei AS-Patienten	39
1.7.	Die Röntgenprogression am Achsenskelett	42
2.	Immunologische und molekulargenetische Aspekte	44
2.1.	Spondylitis ankylosans: Pathogenese und Immunologie	44
2.1.1.	Bakterien und Spondylitis ankylosans	44
2.1.2.	Spondylitis ankylosans und HLA-B27	44
2.1.3.	TNF α und andere Zytokine in der Pathogenese der Spondylitis ankylosans	45
2.1.4.	Gibt es ein ursächliches Autoantigen bei der Spondylitis ankylosans?	46
2.2.	Bedeutung genetischer Faktoren für Entstehung und Verlauf der Spondylitis ankylosans	49
2.2.1.	Genetische Epidemiologie der AS	49
2.2.2.	MHC-Gene und AS	50
2.2.3.	Non-MHC-Gene und AS	51
2.3.	HLA-B27 und seine Subtypen	52
2.4.	HLA-B27-transgene Tiermodelle und Spondyloarthritiden	54
2.5.	TNF und Spondyloarthritiden	54
2.5.1.	TNF α -Gen und Polymorphismen	54
2.5.3.	TNF und Spondylitis ankylosans	54

2.6.	Bakterielle Genese der Spondylitis ankylosans?	55
2.6.1.	Bakterielle Genese der AS: die vorhandene Evidenz.	55
2.6.1.1.	Klinische Ähnlichkeit und Übergänge zur reaktiven Arthritis	55
2.6.1.2.	Indirekte Hinweise auf eine Erregerätiologie der AS.	55
2.7.	Pathogenese der Spondyloarthritis: Autoimmun oder autoinflammatorisch	56

3. Pathologie **57**

3.1.	Sakroiliitis	57
3.1.1.	Frühe Veränderungen	57
3.1.2.	Definitive Sakroiliitis	58
3.2.	Wirbelsäulenveränderungen	59
3.2.1.	Synoviale Gelenke.	59
3.2.2.	Intervertebrale Bandscheiben	60
3.2.3.	Zusammenhang zwischen Entzündung und Knochenneubildung.	62
3.3.	Enthesitis	62
3.4.	Periphere Gelenke	63
3.5.	Extraskellettale Veränderungen	63
3.5.1.	Kardiale aortale Veränderungen	64
3.5.2.	Pulmonale Veränderungen	64
3.5.3.	Uveitis	64
3.5.4.	Amyloidose	65
3.5.5.	IgA-Nephropathie	65
3.6.	Osteoporose bei Spondylitis ankylosans	68

4. Klinik, Stadieneinteilung und Diagnostik **71**

4.1.	Klinik und Klassifikationskriterien der axialen Spondyloarthritis inkl. der klassischen Spondylitis ankylosans	71
4.1.1.	Klinik der axialen Spondyloarthritis	72
4.1.1.1.	Artikuläre Manifestationen	72
4.1.1.2.	Extraartikuläre Manifestationen	74
4.1.2.	Komplikationen	74
4.1.2.1.	Amyloidose	74
4.1.2.2.	Frakturen der Wirbelsäule	74
4.1.2.3.	Atlanto-axiale und subaxiale Dislokation	75
4.1.2.4.	Cauda equina-Syndrom	75
4.2.	Diagnosestellung der axialen Spondyloarthritis inkl. der Spondylitis ankylosans	75
4.2.1.	Konzept der Spondyloarthritis	76
4.2.2.	HLA-B27	78
4.2.3.	Magnetresonanztomographie	78
4.3.	Stadieneinteilung der axialen Spondyloarthritis und der Spondylitis ankylosans	79
4.3.1.	Klassifikationskriterien von axSpA, AS und SpA	80
4.3.2.	Definition des Krankheitsspektrums	80
4.3.3.	Domänen beim Staging von rheumatischen Erkrankungen	82
4.3.4.	Definition des Stadiums bei der Spondylitis ankylosans	83
4.3.4.1.	Diagnose, Klassifikation	83
4.3.4.2.	Krankheitsaktivität	83
4.3.4.3.	Schwere der Erkrankung	84
4.3.4.4.	Schlechte Prognose der Erkrankung	84

4.3.5.	Stadiensystem radiographischer Einteilung	84
4.3.6.	Periphere Gelenk- und Organbeteiligung	85
4.3.7.	Begleiterkrankungen	85
4.3.8.	Klinische Aktivität/Funktion	85
4.4.	Bildgebung bei axialer Spondyloarthritis inkl. Spondylitis ankylosans	87
4.4.1.	Quantifizierung von radiologischen Veränderungen als Zielparameter bei Spondylitis ankylosans	88
4.4.2.	Aktuell zur Verfügung stehende Scoring-Methoden	90
4.4.3.	Nachweis von entzündlichen Wirbelsäulenveränderungen bei Spondylitis ankylosans durch Magnetresonanztomographie	92
4.4.4.	Knochendichte bei Spondylitis ankylosans	95
4.5.	Undifferenzierte Spondyloarthritis.	97
4.6.	Einfluss von reaktiver Arthritis, Psoriasisarthritis und chronisch-entzündlicher Darmerkrankung auf die AS	98
4.7.	Kardiovaskuläre Manifestationen bei Spondylitis ankylosans	100
4.7.1.	Beteiligung der Aorta und angrenzender anatomischer Strukturen	100
4.7.2.	Reizleitungsstörungen bei Spondylitis ankylosans	102
4.7.3.	Beteiligung des autonomen Nervensystems bei Spondylitis ankylosans	103
4.7.4.	Linksventrikuläre Dysfunktionen bei Spondylitis ankylosans	103
4.8.	Prognose der Spondyloarthritis	105
4.8.1.	Spektrum der Spondyloarthritis	105
4.8.2.	Krankheitsverlauf bei den Spondyloarthritis	105
4.8.3.	Prognostische Faktoren	106

5.	Therapie	110
5.1.	Medikamentöse Therapieoptionen bei Spondylitis ankylosans	110
5.1.1.	Nicht-steroidale Antirheumatika	110
5.1.2.	Sulfasalazin und andere konventionelle Basistherapien	111
5.1.3.	Weitere Therapieoptionen	114
5.2.	Physikalische Therapie und Übungsbehandlungen	118
5.3.	Therapie der Spondyloarthritis mit Biologika	119
5.3.1.	Medikamentöse Therapie der axialen Spondyloarthritis inkl. der Spondylitis ankylosans	120
5.3.2.	Anti-TNF α -Therapie bei axialer Spondyloarthritis (einschließlich Spondylitis ankylosans)	121
5.3.3.	Biologika-Therapie bei Psoriasisarthritis	130
5.3.4.	Anti-TNF α -Therapie bei anderen Spondyloarthritis	131
5.3.5.	Nebenwirkungen einer Anti-TNF α -Therapie	132
5.3.6.	Ausblick	132
5.4.	Intraartikuläre Therapie	137
5.4.1.	Glukokortikoide	137
5.4.2.	Synoviorthesen	138
5.4.3.	Intraartikuläre Therapie der Sakroiliakgelenke	140
5.4.3.1.	Stufenplan für die intraartikuläre Therapie	140
5.4.3.2.	Kernspintomographie-gesteuerte Punktion der Sakroiliakgelenke	141
5.5.	Operative Therapie bei Spondylitis ankylosans	143
5.5.1.	Problemstellung	143
5.5.2.	Analyse der Deformität	143

5.5.3.	Operative Therapie an peripheren Gelenken	144
5.5.4.	Wirbelsäule	144
5.5.5.	Ergebnisse	151
5.5.6.	Komplikationen	151
5.5.7.	Nachbehandlung	151
5.6.	Hüftendoprothetik bei ankylosierender Spondylitis	152
5.7.	Physio- und Sporttherapie	153
5.7.1.	Krankengymnastische Behandlungsziele	154
5.7.2.	Sporttherapie	154
5.8.	Balneotherapie und Kurortbehandlung	156
5.8.1.	Therapieziele	156
5.8.2.	Thermotherapie	157
5.8.3.	Bewegungsübungen im Wasser	157
5.8.4.	Badeinhaltsstoffe	157
5.8.5.	Kurorttherapie	158

6. Patientenspezifische Aspekte 160

6.1.	Der Spondylitis ankylosans-Patient im Alltag	160
6.1.1.	Sitzhaltung	160
6.1.2.	Am Arbeitsplatz	161
6.1.3.	Das Bett	162
6.1.4.	Kleidung und Schuhe	163
6.1.5.	Autofahren	163
6.1.6.	Allgemeine Verhaltensgrundsätze	164
6.2.	Die Rolle der Patienten-Organisationen	165
6.2.1.	Örtliche Gruppen	166
6.2.2.	Der kompetente Patient	166
6.2.3.	Regionale Zusammenarbeit: DVMB-Landesverbände	166
6.2.4.	Verwaltung und individuelle Beratung: Rolle der zentralen Geschäftsstellen	167
6.2.5.	Umfassende schriftliche Information: Zeitschriften und Schriftenreihen	167
6.2.6.	Internationale Zusammenarbeit	167
6.2.7.	Forschungsbeiträge der Patientenorganisationen	168
6.2.8.	Ausblick	168
6.2.9.	Anschriften	169
6.3.	Ernährung bei Spondylitis ankylosans	170
6.3.1.	Individuelle Unverträglichkeiten	170
6.3.2.	Nährstoffe mit Wirkung auf das Entzündungsgeschehen	171
6.3.2.1.	Verminderung der Arachidonsäure	171
6.3.2.2.	Hemmung der Eicosanoidbildung	171
6.3.2.3.	Bedeutung der γ -Linolensäure für das Entzündungsgeschehen	172
6.3.2.4.	Bedeutung der Antioxidanzien für das Entzündungsgeschehen	172

7. Anhang 176

Index 181

1. Einführung und Grundlagen

1.1. Definition

Die axiale Spondyloarthritis (axSpA) umfasst die klassische Spondylitis ankylosans (AS), die durch bereits bestehende Strukturveränderungen in den Sakroiliakalgelenken (SIG) charakterisiert ist, und die sogenannte nicht-röntgenologische axSpA (nr-axSpA), bei der dies eben (noch) nicht der Fall ist. Die Grundlage der Unterscheidung sind die neuen Klassifikationskriterien für axSpA (☞ Kap. 1.2.4.), die partiell auch als Grundlage für die Diagnosestellung dienen können.

1.2. Einführung und Grundlagen

1.2.1. Epidemiologie der axialen Spondyloarthritis

Die AS, im deutschsprachigen Raum auch Morbus Bechterew genannt, ist eine häufige chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankung aus dem Formenkreis der Spondyloarthritiden (SpA), deren Ätiologie noch unklar ist. Betroffen sind häufig junge erwerbstätige Erwachsene – das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn ist 26 Jahre. Die AS ist in erheblichem Maß genetisch determiniert, besonders markant ist die Assoziation der Erkrankung mit dem humanen Leukozyten-Antigen HLA-B27. Klinisch führt die AS zu entzündlichem Rückenschmerz, der durch den Befall der Kreuz-Darmbein-Gelenke (SIG; ☞ Kap. 3.1.) und im Verlauf des Achsen skeletts (☞ Kap. 3.2.) erklärt ist. Auch die Entzündungszustände an Gelenken (Arthritis) und Sehnenansätzen (Enthesitis) sowie die extra-artikulären Manifestationen am Auge (anteriore Uveitis), der Haut (Psoriasis) und dem Darm (Colitis) sind wichtige Merkmale (bei ca. 30 % der Patienten, ☞ Kap. 3.5.).

Der Befall der Wirbelsäule und der peripheren Gelenke und Sehnenansätze kann erhebliche körperliche Behinderung und Arbeitsunfähigkeit hervorrufen.

Die Krankheit betrifft insgesamt etwas häufiger Männer, das Verhältnis von Männern zu Frauen ist ca. 2:1, Männer haben insgesamt mehr und häufiger Knochenneubildung als Frauen. Die Krankheit kann außerdem von extraskeletalen Manifestationen begleitet sein (☞ Kap. 3.5.), häufig und charakteristisch ist die akute anteriore Uveitis (auch Iridozyklitis oder Regenbogenhautentzündung).

Die nr-axSpA geht der AS voraus. Aber nicht alle Patienten entwickeln im Verlauf strukturelle Veränderungen in den SIG. In einem direkten Vergleich unterschieden sich die Patienten mit AS und nr-axSpA in vielen Aspekten nicht, in einigen aber doch erheblich: das Verhältnis von Männern zu Frauen ist bei der AS 2:1 und bei der nr-axSpA 1:1. Dies erscheint insofern sinnvoll, als Männer bekanntermaßen mehr und häufiger zu Syndesmophytenbildung neigen.

Die erste schriftliche Erwähnung einer ankylosierten Wirbelsäule im Jahr 1693 geht auf den irischen Arzt Bernard Connor (1666-1698) zurück. Die moderne Geschichte der AS beginnt 1884. Zu dieser Zeit beschrieb Adolf Strümpell (1853-1925) aus Leipzig in Deutschland 2 Patienten, die eine komplette Ankylose der Wirbelsäule und der Gelenke aufwiesen. Dieser Bericht wurde bald gefolgt von Beschreibungen der Erkrankung durch Wladimir von Bechterew (1857-1927) aus St. Petersburg in Russland und von Pierre Marie (1853-1940) aus Paris in Frankreich. Obwohl Konrad Röntgen die Röntgentechnik schon 1896 entwickelte, wurde erst 1930 bekannt, dass man mit dieser Technik die pathognomonischen Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken der Patienten gut darstellen kann. Der Terminus "Spondylitis ankylosans" entstammt dem griechischen *ankylos*, was gebeugt bedeutet und *spondylos*, was Wirbelkörper bedeutet. Im Gegensatz dazu wird der Terminus *ankylosierend* heutzutage in der Regel im Sinne von einem Zusammenwachsen der Knochen verwendet.

1.2.2. Historische Aspekte

Die Ankylose der Wirbelsäule tritt meist in fortgeschrittenen bzw. späten Stadien der Erkrankung auf und kann bei Patienten mit einer leicht verlaufenden Erkrankung auch gar nicht vorkommen.

Die AS gehört zu einer Gruppe von Erkrankungen, die unter dem Terminus *Spondyloarthritiden* zusammengefasst werden.

■ Hinweis zur Terminologie

In diesem Buch wird der Terminus "Spondyloarthritis" bevorzugt, weil die Herausgeber des Buches der Überzeugung sind, dass es

- wichtig hinsichtlich der Pathogenese der Erkrankung und vernünftig im Sinne der Patienten ist, den entzündlichen Charakter der Erkrankung mit der Endsilbe "-itis" zu betonen und dass es
- in der heutigen Zeit sinnvoll ist, eine internationale Übereinstimmung zu suchen und dem publizierten Vorschlag der EULAR entsprechend eine europäische Lösung zu suchen (Francois R, Eulderink F, Bywaters EGL. Ann Rheum Dis 1995; 54:615-625). Dies entspricht der Haltung der internationalen Expertengesellschaft ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society). Der Einheitlichkeit halber wird diese Terminologie im vorliegenden Buch verwendet. Dies bedeutet nicht, dass alle ursprünglichen Autoren diese Meinung in diesem Punkt teilen.

Das Krankheitsbild der SpA fasst zusammenhängende, aber zum Teil recht heterogenen Krankheitszustände zusammen. Ob es sich dabei letztlich um eine einzelne Erkrankung mit verschiedenen klinischen Manifestationen handelt oder um verschiedene Erkrankungen mit vielen Überlappungen und einer partiell gemeinsamen "Endstrecke", ist umstritten.

Der heute gängigsten Einteilung zufolge umfassen die Spondyloarthritis

- die axiale SpA, hierunter fallen
 - AS zusammen mit
 - der nr-axSpA
 und
- die periphere SpA, die sich folgendermaßen unterteilt:
 - die Spondyloarthritis bei Psoriasis, partiell synonym Psoriasisarthritis
 - die reaktive Spondyloarthritis, partiell synonym reaktive Arthritis und
 - die Spondyloarthritis bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, partiell synonym Arthritis, die mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert sind (wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)

- die sog. periphere undifferenzierte Spondyloarthritis, die zum Teil auch frühe Formen der AS umfasst.

Wichtig hierbei ist, dass, entgegen einer häufig geäußerten Auffassung, der Term "Spondyloarthritis" *nicht* bedeutet, dass die Wirbelsäule immer beteiligt ist, sondern lediglich die Zugehörigkeit des vorliegenden Krankheitsbildes zu dieser Gruppe anzeigt – etwa und z.B. im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis oder Kollagenosen.

Die juvenile SpA wird in der Regel getrennt behandelt, da hiermit vorwiegend in der Pädiatrie kundige Rheumatologen befasst sind, und spätestens mit dem Erreichen des 18. Lebensjahrs eine Gruppierung in ein adultes Konzept vorgenommen wird.

■ Kriterien und generelle Aspekte

Der Ansatz die Ätiologie, den Verlauf und das Management von rheumatischen Erkrankungen zu studieren und zu lehren bzw. eine Konzeption um Verbesserung und Verschlechterung im Verlauf der klinischen Betreuung zu messen, wird durch Kriterien formal möglich.

Grundsätzlich müssen hierbei verschiedene Typen von Kriterien unterschieden werden: diagnostische und Klassifikationskriterien sind Beispiele für diskriminative Instrumente, die zu einem bestimmten Zeitpunkt benutzt werden, um zwischen Patienten oder zwischen Gruppen von Patienten zu unterscheiden. Solche Kriterien haben nicht die Aufgabe, sensitiv gegenüber Veränderungen in der Krankheitsaktivität zu sein.

Diagnostische Kriterien sollten eine hohe Sensitivität für die angestrebte Diagnose bei individuellen Patienten haben, weil man Patienten mit frühem Krankheitsbeginn nicht übersehen und alle mit dieser Diagnose erfassen möchte. Der damit häufig verbundene Mangel an Spezifität (falsch positive Patienten, die eigentlich eine andere Diagnose haben) spielt in dieser Situation eine vergleichsweise geringe Rolle. Im Gegensatz dazu müssen Klassifikationskriterien für eine Gruppe von Patienten eine hohe Spezifität haben, um möglichst nur "wirkliche" und keine falsch positiven Patienten einzubeziehen, dabei wird in Kauf genommen, dass evtl. frühe oder leichte Formen nicht erfasst werden. Für den Zweck der Klassifikation ist die Homogenität der Gruppe also von größter Bedeutung.

1.2.3. Diagnostische Kriterien für die Spondylitis ankylosans

Obwohl die Kriterien von 1984 als Diagnosekriterien publiziert wurden, sind es Klassifikationskriterien. De facto gibt es keine einheitlichen Diagnosekriterien für die AS, und auch nicht für die SpA. Deshalb werden die publizierten Klassifikationskriterien häufig als Diagnosekriterien verwendet. Das ist zum Teil durchaus möglich, bringt aber auch einige Probleme mit sich. Wir empfehlen grundsätzlich, dass ein Abweichen von den Kriterien begründet wird. Dies ist eine fachärztliche Leistung.

In der täglichen Praxis wird die Diagnose AS deshalb in der Regel durch den radiologischen Nachweis einer Sakroiliitis gestützt. Dies ist möglich und erfolgreich, weil die röntgenologisch nachgewiesene Sakroiliitis bei der AS sehr häufig vorkommt (>97 %). Trotzdem sollte betont werden, dass es keine obligate Manifestation der Erkrankung ist, da Fälle beschrieben wurden, wo die Wirbelsäulenbeteiligung die frühere bzw. einzige Manifestation darstellte, dies ist aber wie gesagt selten. Ein anderes Problem besteht in der partiellen Dissoziation von Beschwerden und Röntgenveränderungen. Dies betrifft z.B. die Frage, ob Röntgenveränderungen in den Sakroiliakalgelenken allein zur Diagnose führen können/sollten. In den bisherigen Kriterienvorschlägen wird eigentlich immer das Vorliegen von typischen entzündlichen Rückenschmerzen gefordert. Dies hat z.B. versicherungsrechtliche Implikationen. U.E. sollten Patienten mit fehlender klinischer Symptomatik aber auffälligem Röntgenbild der SIG als asymptomatische SpA eingestuft und lediglich beobachtet werden. Es gibt keinen Hinweis, dass dieses klinische Bild prognostische Bedeutung in Richtung der Entwicklung einer AS hat.

Die AS wird häufig primär genannt, wenn keine andere zusätzliche Erkrankung vorhanden ist.

Die AS wird sekundär genannt, wenn die Erkrankung mit einer Schuppenflechte oder einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung assoziiert ist.

1.2.4. Klassifikationskriterien für Spondyloarthritiden

☞ hierzu auch Kap. 4.1. bis 4.3.

Historisch gab es zwischen 1961 und 1984 zunächst mehrere Veröffentlichungen für Kriterien für die AS. Später im Jahr 1991 wurden dann durch die jetzt historische europäische Studiengruppe für Spondylarthropathien (ESSG) Kriterien entwickelt (1) – vor allem, um auch Patienten mit frühen Formen einer Spondyloarthritis mit erfassen und in Studien einschließen zu können.

1.2.4.1. Historische Kriterien für die Spondylitis ankylosans

☞ hierzu auch Kap. 4.1. bis 4.3.

Kriterien für die Diagnose/Klassifikation der AS wurden zuerst 1961 als Rom-Kriterien entwickelt und später 1966 revidiert und als New York-Kriterien veröffentlicht (☞ Tab. 1.1).

Beide Vorschläge basierten auf dem gleichzeitigen Vorhandensein von einem oder mehr klinischen Zeichen der AS plus dem radiographischen Nachweis der Sakroiliitis.

Nur die Rom-Kriterien erlaubten auch die Diagnose einer AS in Abwesenheit einer radiographisch nachgewiesenen Sakroiliitis. Es war jedoch im Verlauf dann so, dass entweder fehlende Sensitivität oder Spezifität dieser Vorschläge zu einer Modifikation der New York-Kriterien für die AS 1984 führten. Durch diese Adaptation wuchs die Sensitivität auf 83, wobei die Spezifität nur auf 98 % abnahm. In den New York-Kriterien ist davon auszugehen, dass die Einschränkung der Beweglichkeit der Lendenwirbelsäule und die Begrenzung der Thoraxexklusionsfähigkeit am ehesten die Krankheitsdauer reflektieren, sie sind also bei Patienten mit frühen Stadien der Erkrankung nicht unbedingt pathologisch verändert. Es muss jedoch betont werden, dass diese Kriterien in der Tat eher Klassifikationskriterien sind und sich dafür nicht für die frühe Diagnose einer AS eignen. In der Praxis werden sie aber wegen der hohen Spezifität inzwischen doch weit verbreitet eingesetzt.

Die ESSG-Kriterien von 1991 schließen ein weiteres Spektrum der Spondyloarthritiden mit ein (☞ Tab. 1.2).

Rom, 1961	
Klinische Kriterien	
1	Tiefsitzender Rückenschmerz und Steifigkeit für mehr als 3 Monate, nicht erleichtert durch Ruhe
2	Schmerz und Steifigkeit in der Thoraxregion
3	Limitierte Beweglichkeit in der LWS
4	Limitierte Thoraexkursion
5	Anamnese oder Präsenz von Iritis oder deren Folgeerscheinungen
Radiologisches Kriterium	
6	Röntgenbild mit bilateralen Veränderungen des Sakroiliakgelenks, die für eine Spondylitis ankylosans charakteristisch sind
Sichere Diagnose Spondylitis ankylosans, wenn:	
1	Grad 3-4 einer bilateralen Sakroiliitis mit wenigstens einem klinischen Kriterium
2	Mindestens 4 klinische Kriterien
New York, 1966	
Klinische Kriterien	
1	Limitierte Beweglichkeit in der LWS in allen 3 Ebenen: anteriore Flexion, laterale Flexion und Extension
2	Rückenschmerz im dorsolumbalen Übergang oder in der LWS
3	Limitierte Thoraexkursion < 2,5 cm oder weniger, gemessen im 4. Interkostalraum
Graduierung der Röntgenbilder	
Normal = 0; verdächtig = 1; minimale Sakroiliitis = 2; moderate Sakroiliitis = 3; Ankylosis = 4	
Sichere Diagnose AS, wenn:	
1	Mindestens Grad 3-4 einer bilaterale Sakroiliitis mit wenigstens 1 klinischen Kriterium
2	Mindestens Grade 3-4 einer unilateralen oder Grad 2 einer bilateralen Sakroiliitis mit wenigstens 1 klinischen Kriterium oder mit den klinischen Kriterien 2 und 3
Wahrscheinliche Diagnose AS, wenn:	
Grad 3-4 einer bilateralen Sakroiliitis ohne klinische Kriterien	
Modifizierte New York-Kriterien, 1984	
Kriterien	
1	Tiefsitzender Rückenschmerz und Steifigkeit für mindestens 3 Monate, nicht erleichtert durch Ruhe und verbessert durch Übungen
2	Limitierte Beweglichkeit in der LWS in sagittaler und frontaler Ebene
3	Limitierte Thoraexkursion nach Adaptation für Alter und Geschlecht
4	Bilaterale Sakroiliitis Grad 2-4
5	Unilaterale Sakroiliitis Grad 3-4
Sichere Diagnose AS, wenn:	
	Unilaterale Sakroiliitis Grad 3-4
	Oder bilaterale Sakroiliitis Grad 2-4
	Mit jedem klinischen Kriterium

Tab. 1.1: Kriterien für AS.

1.2.4.2. Klassifikationskriterien für Spondyloarthritis

Im Gegensatz zu den New York-Kriterien ist mit den ESSG-Kriterien eine rein klinische Diagnose möglich, der radiographische Nachweis der Sakroiliitis ist nicht zwingender Bestandteil. Ein potentieller Vorteil dieser Kriterien ist die Möglichkeit der Diagnose "undifferenzierte Spondyloarthritis", wenn hier klinische Kriterien vorliegen (☞ Kap. 4.5.).

ESSG-Klassifikationskriterien für Spondylarthropathie
Entzündlicher Rückenschmerz <i>oder</i> Synovitis (asymmetrisch, vor allem untere Extremitäten) <i>und</i> eine der folgenden 5 Kriterien:
<ul style="list-style-type: none"> • Positive Familienanamnese • Psoriasis • chronisch-entzündliche Darmerkrankung • alternierender Gesäßschmerz • Enthesiopathie
Sensitivität 77 %/Spezifität 89 % ↓ wenn zusätzlich (radiographische) Sakroiliitis ↓ Sensitivität 86 % / Spezifität 87 %

Tab. 1.2: Die "European Spondylarthropathy Study Group" (ESSG)-Klassifikationskriterien für Spondyloarthritis.

Diese Kriterien weisen eine Sensitivität von 86 % und Spezifität von 80 % auf. In der Subgruppe von frühen Fällen einer Spondyloarthritis, d. h. solche, bei denen die Zeichen und Symptome der Erkrankung sich innerhalb des letzten Jahres entwickelt haben, ist die Sensitivität aber nur 68 % bei einer Spezifität von 93 %.

Die ESSG-Kriterien wurden abgelöst durch die im Jahre 2009 publizierten ASAS-Kriterien, die die Spondyloarthritis in prädominant axiale und prädominant periphere SpA unterteilen.

1.2.5. Prävalenz und Inzidenz

Die AS kann in allen Teilen der Welt auftreten, es gibt aber rassisch bedingte Unterschiede, die zu einem wesentlichen Teil auf HLA-B27 zurückzuführen sind. Mehr als 90 % der weißen AS-Patienten sind HLA-B27-positiv, während nur 6-9 % der normalen weißen Bevölkerung dieses MHC-Klasse-I-Merkmal tragen. Wenn man die ganze Gruppe der axSpA betrachtet, ist die Häufigkeit von HLA-B27 etwas geringer, und liegt im Bereich um 70 %. Die AS tritt bei amerikanischen Schwarzen und Japanern (HLA-B27-Prävalenz <1 %) kaum auf. Die afroamerikanischen Schwarzen sind durch Vermischung mit der weißen Bevölkerung in 2 % HLA-B27-positiv. Nur 50 % dieser AS-Patienten sind HLA-B27-positiv. Die AS ist also bei afroamerikanischen Schwarzen deutlich weniger häufig als bei Weißen.

Die Prävalenz der AS geht weitgehend parallel mit der Häufigkeit von HLA-B27. Dies gilt vor allen Dingen für B27-Subtypen die positiv mit der Erkrankung assoziiert sind. Zur Zeit sind bereits über 100 Subtypen bekannt, beginnend mit HLA-B27-01 (☞ Tab. 2.1). Interessanterweise scheinen die beiden Subtypen B27-06 (vor allem Thailand) und B27-09 (z.B. Sardinien) nicht oder kaum mit dem Auftreten einer AS assoziiert zu sein. Die Ursache der starken Assoziation zwischen AS und HLA-B27 ist noch nicht geklärt. Eine Ausnahme stellt möglicherweise der Libanon dar, hier wurde eine HLA-B27-Häufigkeit bei AS-Patienten von unter 40 % angegeben (13).

Die geschätzte Prävalenz der AS (definiert durch die 1984 modifizierten New York-Kriterien) wurde mit 197 auf 100.000 Einwohner in den Vereinigten Staaten angegeben (5). Die Prävalenz von klinisch bedeutsamer Spondylitis ankylosans wurde in Finnland mit 0,15 % berechnet. Insgesamt geht man aber zunehmend davon aus, dass die Häufigkeit der axSpA eher unterschätzt wird. Wenn sorgfältig gescreent wird und moderne Verfahren wie Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt werden, kommt man auf Häufigkeiten bis zu 0,55 % (weiße Blutspender in Berlin, Deutschland) (7).

Die Inzidenz der AS wurde nach Adjustierung für Alter und Geschlecht mit 7,3 per 100.000 Personenn Jahren in den USA angegeben (12).

ASAS-Klassifikationskriterien für periphere Spondyloarthritis (SpA)

Arthritis oder Enthesitis oder Daktylitis plus

- ≥1 SpA-Parameter**
- Uveitis
 - Psoriasis
 - M. Crohn/Colitis ulcerosa
 - Vorangehende Infektion
 - HLA-B27
 - Sakroiliitis in der Bildgebung

oder

- ≥2 andere SpA-Parameter**
- Arthritis
 - Enthesitis
 - Daktylitis
 - Entzündlicher Rückenschmerz (jemals)
 - Familienanamnese für SpA

Sensitivität 77,8 %, Spezifität 82,2 %; n=266

Periphere Arthritis: normalerweise predominant der unteren Extremität und/oder asymmetrische Arthritis
 Enthesitis: gemäß klinischer Untersuchung
 Daktylitis: gemäß klinischer Untersuchung

ASAS-Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis (SpA)

Bei Patienten mit >3 Monaten Rückenschmerzen und Alter bei Beginn <45 Jahre

Sakroiliitis in der Bildgebung*

plus

≥1 SpA-Parameter

oder

HLA-B27

plus

≥2 andere SpA-Parameter

***Sakroiliitis in der Bildgebung**

- **aktive (akute) Entzündung in der MRT gut vereinbar mit einer SpA-assoziierten Sakroiliitis**
- **definierte röntgenologische Sakroiliitis (Strukturveränderungen) gemäß den modif. NY-Kriterien**

SpA-Parameter:

- entzündlicher Rückenschmerz
- Arthritis
- Enthesitis (Ferse)
- Uveitis
- Daktylitis
- Psoriasis
- M. Crohn/Colitis ulcerosa
- gutes Ansprechen auf NSAR
- Familienanamnese für SpA
- HLA-B27
- erhöhtes CRP

n=649 Patienten mit Rückenschmerzen; insgesamt
 Sensitivität: 82,9 %, Spezifität: 84,4 %

nur Bildgebungsarm
 Sensitivität: 66,2 %, Spezifität: 97,3 %

nur klinischer Arm
 Sensitivität: 56,6 %, Spezifität: 83,3 %

Abb. 1.1: ASAS-Kriterien für die periphere (oben) und axiale (unten) Spondyloarthritis (SpA). Modif. nach (20).

Auf der Grundlage von aktuelleren Daten wird allerdings auch in den USA von einer Prävalenz von SpA im Bereich um 1 % ausgegangen. Dazu passt auch die altersadjustierte Gesamthäufigkeit von entzündlichem Rückenschmerz in der Bevölkerung auf Basis der amerikanischen NHANES-Studie, die mit 5-6 % angegeben wurde. Durch diese Zahl wurde auch die auf der Populationsebene geringe Spezifität dieses charakteristischen SpA-Symptoms bestätigt (14, 15).

Die Zusammenschau dieser Daten führt zu der Annahme, dass die axSpA eine nahezu ähnliche Häufigkeit wie die rheumatoide Arthritis aufweist: ungefähr 1 % in den meisten Populationen.

In der Allgemeinbevölkerung ist davon auszugehen, dass eine axSpA bei 5-10 % der HLA-B27-positiven Erwachsenen, die einen krankheitsassoziierten B27-Subtyp haben, auftritt. Das Merkmal HLA-B27 erhöht bei einem aufgrund seiner anderen Symptome bzw. der Anamnese verdächtigen Patienten die Wahrscheinlichkeit der Diagnose AS oder SpA um einen Faktor 10-20.

Hierbei sind allerdings regional bzw. geographische Unterschiede zu beachten (8, 9). Zum Beispiel wurde für Nord-Norwegen eine Häufigkeit der AS bei 6,7 % aller HLA-B27-positiven festgestellt. In Eskimopopulationen und bei einigen Indianerstämmen sind über 20 % bzw. bis zu 50 % der Menschen HLA-B27-positiv. Dies legt nahe, dass HLA-B27 einen Selektionsvorteil enthält. Dieser besteht möglicherweise unter anderem darin, dass virale Peptide über HLA-B27 besonders effektiv präsentiert werden können. Dies wurde für das HIV und das Hepatitis-C-Virus auch bereits nachgewiesen (16).

Die AS ist viel häufiger unter HLA-B27-positiven Verwandten 1. Grades von Patienten mit AS: Ungefähr 30 % von diesen haben Zeichen oder Symptome der Erkrankung (8). Insgesamt ist damit also eine positive Familienanamnese ein starker Risikofaktor für das Auftreten der Erkrankung. Darüber hinaus gibt es andere HLA-Faktoren, die für die genetische Suszeptibilität beitragen: HLA-B60 ist mit einer 3- bis 6-fachen Vermehrung des Auftretens der Erkrankung assoziiert.

In neueren Studien wurden darüber hinaus neue auch pathophysiologisch wichtige genetische Assoziationen mit ERAP 1 und dem IL23-Rezeptor

neben anderen weniger bedeutenden genetischen Signalen beschrieben (17-19).

Zusammenfassung

Die axSpA einschließlich der AS gehört zu den häufigsten entzündlich rheumatischen Erkrankungen. Für die Klassifikation und Diagnose werden die ASAS-Klassifikationskriterien von 2009 bzw immer noch die New York-Kriterien von 1984 verwendet (☞ Tab. 1.1). Bereits die ESSG-Kriterien von 1991 haben ein weiteres Spektrum der Spondyloarthritiden mit eingeschlossen (☞ Tab. 1.2). Sehr frühe SpA-Fälle werden von beiden Kriteriensets nicht unbedingt erfasst. Die AS ist zu einem sehr großen Teil genetisch determiniert. Das Merkmal HLA-B27 ist bei den meisten weißen AS-Patienten zu finden. Die Prävalenz der AS korreliert zum großen Teil mit der Häufigkeit von HLA-B27 in der Bevölkerung. In der Frühdiagnose der AS/SpA spielt das HLA-B27 eine wichtige Rolle.

Literatur

1. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al: The European Spondylarthropathy Study Group: preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-1227.
2. Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, et al: Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum* 1985;28:40-43.
3. Van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-368.
4. Van der Linden S, van der Heijde D. Spondyloarthropathies. Chapter 69 in Kelly et al. *Textbook of rheumatology*. Saunders, Philadelphia, 2000, pp 1039-53.
5. Ahearn JM, Hochberg MC: Epidemiology and genetics of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol (Suppl)* 1988; 16:22-28.
6. Kaipainen-Seppänen O, Aho K, Heliövaara: Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 1997;24:496-499.
7. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.
8. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, 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;27:241-249.

9. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985;44(6):359-67

10. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al.: Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997;40:1823-1828.

11. Robinson WP, van der Linden S, Khan MA, et al: HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27⁺ patients. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1135-1141.

12. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, et al: Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. *Arthritis Rheum* 1992;35:1476-1482.

13. Awadia H, Baddoura R, Naman R, Klayme S, Mansour I, Tamouza R, Marzais F, Raffoux C, Toubert A, Charron D. Weak association between HLA-B27 and the spondylarthropathies in Lebanon. *Arthritis Rheum* 1997;40(2):388-9.

14. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(6):905-10.

15. Weisman MH, Witter JP, Reveille JD. 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):369-73.

16. Neumann-Haefelin C. HLA-B27-mediated protection in HIV and hepatitis C virus infection and pathogenesis in spondylarthritis: two sides of the same coin? *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(4):426-33.

17. Wellcome Trust Case Control Consortium; Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC) et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 2007;39(11):1329-37.

18. Evans DM et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet* 2011;43(8):761-7.

19. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS) et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet* 2013; 45(7):730-8.

20. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y,

Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. 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):777-83

1.3. Geschlechtsunterschiede bei der Spondylitis ankylosans

Unterschiede in der Häufigkeit und im Krankheitsbild zwischen den Geschlechtern sind bei rheumatischen Krankheiten nicht selten. Bei der AS zeigt sich ebenfalls eine unterschiedliche Geschlechterverteilung, und zwar erkranken mehr Männer als Frauen. Der Krankheitsverlauf ist insgesamt ungünstiger bei Männern im Vergleich zu Frauen. Wenn man allerdings die ganze Gruppe der axSpA betrachtet, egalisiert sich das Verhältnis. Das beinhaltet natürlich auch, dass mehr Frauen als Männer der Gruppe der nr-axSpA zuzuordnen sind (16).

Sichere geschlechtsspezifische Unterschiede bei der AS bestehen im Hinblick auf den Grad der radiologischen Veränderungen und die Diagnoseverzögerung.

1.3.1. Erkrankungshäufigkeit

Männer und Frauen erkranken etwa gleich häufig an axSpA.

Das HLA-B27-Antigen als genetisch prädisponierender Faktor tritt bei den Geschlechtern gleich häufig auf (1).

1.3.2. Krankheitsbeginn und Diagnosestellung

Die ersten Symptome einer AS treten bei Männern und Frauen im Durchschnitt um das 26. Lebensjahr auf. Signifikante Unterschiede ließen sich für das Alter bei Erstmanifestation der Krankheitssymptome nicht nachweisen (3, 4). Noch bis Ende der 80er Jahre mussten Frauen wesentlich länger auf die Diagnosestellung warten als Männer. Neuere Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass dieser Unterschied allmählich schwindet. Neben einer verbesserten Diagnostik und Früherkennung spielt wahrscheinlich auch der Abbau fachlich unbegründeter Vorurteile ("Frauen haben keinen Morbus Bechterew...") hierbei eine Rolle.

1.3.3. Familiäre Häufung der Spondylitis ankylosans

Eine Studie aus dem Jahr 1999 kommt zu dem Ergebnis, dass sich bei Patientinnen mit AS eine größere Häufung von Erkrankungsfällen innerhalb der nächsten Familie findet als bei männlichen Patienten (5). Als mögliche Erklärung wurde eine stärkere genetische Belastung bei der Frau angenommen. Die Ergebnisse dieser Studie sind kritisiert worden, da die Häufung von familiären Krankheitsfällen bei Patientinnen auch anders als durch geschlechtsspezifische Faktoren zustande kommen könne, z.B. durch nicht erfasste Erkrankungsfälle bei Frauen der vorigen Generation, so dass die für die aktuelle Diagnosestellung relevante positive Familienanamnese nicht erkannt wurde (6).

1.3.4. Unterschiede in der Krankheitsaktivität

Der einzige Unterschied, der von allen Studien, die Verlauf und Schweregrad der axSpA/AS bei Männern und Frauen verglichen haben, regelmäßig gefunden wurde, betrifft die nachweisbaren radiologischen Veränderungen an der Wirbelsäule. Krankheitsspezifische Befunde sind bei Männern eher nachweisbar, sind ausgedehnter und führen signifikant häufiger zur knöchernen Versteifung als bei Frauen (7-9). Umstritten ist die Frage, ob der isolierte Befall der Halswirbelsäule häufiger bei Frauen als bei Männern gefunden wird. Die Ursache für den rascheren und radiologisch schwereren Befall der Wirbelsäule beim Mann ist nicht bekannt. Als mögliche Ursachen sind das unterschiedliche Hormonprofil von Männern und Frauen, aber auch Umweltfaktoren wie die oft härtere körperliche Arbeit von Männern diskutiert worden.

Die unterschiedlichen radiologischen Befunde bei Patienten und Patientinnen bedeuten nicht, dass die AS bei Frauen insgesamt milder verläuft. Sowohl die durch die Krankheit verursachten Schmerzen als auch der Behinderungsgrad sind bei Frauen ebenso stark, ja in einigen Untersuchungen sogar stärker ausgeprägt als bei Männern (10). Besonders in höheren Altersgruppen ist die Beeinträchtigung durch Schmerzen bei Patientinnen größer (11). Dies könnte durch den weiter andauernden entzündlichen Prozess im Vergleich zum Rückgang der Entzündung nach eingetretener

knöcherner Versteifung der Gelenke erklärt werden.

Auch die Konsequenzen der AS für die Arbeitsfähigkeit schlagen nicht zu Gunsten der Patientinnen aus (10, 12). Frühzeitige Berentung oder Verlust des Arbeitsplatzes sind bei Frauen eher häufiger anzutreffen, doch spielen hier möglicherweise soziale und kulturelle Faktoren eine entscheidende Rolle.

1.3.5. Schwangerschaft

Das Auftreten der AS zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr trifft Frauen in einem Lebensabschnitt, in dem Schwangerschaften die Erkrankung beeinflussen können. Mehrere Untersuchungen haben Schwangerschaften als krankheitsauslösendes Ereignis bei der AS beschrieben. In einer retrospektiven Studie gaben 21 % der 939 Patientinnen an, der Krankheitsausbruch sei während oder kurz nach einer Schwangerschaft erfolgt (13). Gegen ein rein zufälliges Zusammenfallen von dem für AS häufigsten Erkrankungsalter und einer Schwangerschaft sprechen der signifikant gehäufte Krankheitsbeginn innerhalb der ersten 6 Monate nach einer Entbindung, und die Assoziation mit dem Vorliegen einer peripheren Arthritis, ähnlich wie bei einer rheumatoiden Arthritis, die fünfmal häufiger nach einer Schwangerschaft als zu anderen Lebensabschnitten der Frau auftritt.

Retrospektive und prospektive Untersuchungen konnten keinen eindeutig positiven oder negativen Einfluss der Schwangerschaft auf die Symptomintensität einer bereits manifesten AS feststellen (14). In der Regel war die Erkrankung zeitweise oder während der gesamten Schwangerschaft aktiv. Eine Aktivitätssteigerung der Krankheit, teilweise mit Neuauftreten einer peripheren Arthritis oder einer Iridozyklitis scheint gehäuft im ersten und zweiten Trimester aufzutreten, während die Krankheitssymptome im letzten Trimenon der Schwangerschaft tendenziell abnehmen. Faktoren, die eher eine Besserung der Gelenk- und Rückenbeschwerden der AS während einer Schwangerschaft erwarten lassen, waren in eigenen Studien eine periphere Gelenkbeteiligung, eine begleitende Psoriasis oder entzündliche Darmerkrankung in der Krankheitsgeschichte (15).

Eine Verschlechterung der AS innerhalb der ersten 6 Monate nach der Entbindung trat bei etwas über