

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie
am Campus Benjamin Franklin der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Frühdiagnose der axialen Spondyloarthritis -
Validierung eines neuen Screening-Verfahrens bei
Patienten mit chronischem Rückenschmerz*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Janis Lucas Vahldiek
aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. M. Rudwaleit
 2. Prof. Dr. G. Schett
 3. Prof. Dr. A. Zink

Datum der Promotion: 09.09.2011

Für meine Familie, die immer für mich da ist.

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	1
1.1 Frühdiagnose der axialen Spondyloarthritis	3
1.2 Screening auf axiale Spondyloarthritiden	4
1.3 Diagnose- und Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritiden	6
1.4 Zielsetzungen dieser Arbeit	8
2 PATIENTEN UND METHODEN	10
2.1 Studiendesign	10
2.1.1 Zuweiserprojekt	10
2.1.2 Einschlusskriterien und Überweisungsstrategie	11
2.1.3 Sondersprechstunde "Entzündlicher Rückenschmerz"	12
2.1.4 Diagnosestellung und Goldstandard	12
2.2 Datenerhebung	13
2.2.1 Demographische Daten	13
2.2.2 Symptome	14
Entzündlicher Rückenschmerz	14
Extraspinale SpA-Manifestationen	14
Ansprechen auf NSAR	14
Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkung	15
2.2.3 Klinische Untersuchung	15
2.2.4 Laborparameter	15
2.2.5 Bildgebung	16
Befundung	16
Röntgenuntersuchung der Sakroiliakalgelenke	16
Magnet-Resonanz-Tomographie der Sakroiliakalgelenke und der Wirbelsäule	17
2.3 Datenanalyse	18

3	ERGEBNISSE.....	20
3.1	Basisdaten.....	20
3.2	Diagnosestellung.....	21
3.2.1	Patientengruppe röntgenologische axiale Spondyloarthritis (AS).....	22
3.2.2	Patientengruppe nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis	24
3.2.3	Patienten mit dem Verdacht einer axialen Spondyloarthritis	25
3.3	Überweisungsstrategie.....	28
3.3.1	Anzahl positiver Überweisungsparameter	28
3.3.2	Überweisungsparameter	29
	Singuläre Überweisungsparameter	29
	Kombinationen von Überweisungsparametern	29
	Fakultativ angegebene Überweisungsparameter.....	30
	Übereinstimmung der Überweisungsparameter mit der Experteneinschätzung.....	31
3.3.3	Subgruppenanalyse der Überweisungsstrategie bei Hausärzten und Orthopäden.....	32
3.4	Zeit zwischen dem Auftreten erster Symptome und Diagnosestellung bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis	33
3.5	Vergleich demographischer und klinischer Daten zwischen weiblichen und männlichen Patienten mit axialer Spondyloarthritis.....	34
3.6	Diagnostischer Beitrag der Magnet-Resonanz-Tomographie	36
3.7	Evaluation der ASAS-Klassifikationskriterien	38
3.7.1	Falsch-negativ klassifizierte Patienten.....	39
3.7.2	Falsch-positiv klassifizierte Patienten	40
3.7.3	Vergleich mit Amor- und ESSG-Kriterien	41
4	DISKUSSION.....	43
4.1	Frühdiagnose axialer Spondyloarthritis durch effektives Screening ...	43
4.1.1	Das frühe Krankheitsstadium axialer Spondyloarthritis	47
4.1.2	Limitationen.....	49
4.1.3	Alternative Screeningprotokolle	51

4.2 Die Rolle bildgebender Verfahren bei der Frühdiagnose axialer Spondyloarthritiden	52
4.3 Neue Klassifikations- und Diagnosekriterien für axiale Spondyloarthritiden	54
4.4 Therapeutische Konsequenzen aus einer Frühdiagnose axialer Spondyloarthritiden	57
4.5 Schlussfolgerungen	58
5 ZUSAMMENFASSUNG	60
6 LITERATURVERZEICHNIS	62
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	72
TABELLENVERZEICHNIS	73
ANHANG	74
Screening-Faxbogen	74
ERS-Bogen	75
Amor-Kriterien zur Klassifikation von Spondyloarthritiden [1]	77
ESSG-Kriterien zur Klassifikation von Spondyloarthritiden [28]	78
VERÖFFENTLICHUNGEN	79
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	81
DANKSAGUNG	82
CURRICULUM VITAE	83

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Function Index
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BWS	Brustwirbelsäule
CBF	Campus Benjamin Franklin der CHARITÉ
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DMARDs	Disease modifying antirheumatic drugs
ERS	Entzündlicher Rückenschmerz
ESSG	European Spondylarthropathy Study Group
GESPIC	German Spondyloarthritis Inception Cohort
HWS	Halswirbelsäule
HLA	Humanes Leukozytenantigen
LWS	Lendenwirbelsäule
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MST	Morgensteifigkeit
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
ReA	Reaktive Arthritis
SIG	Sacroiliakalgelenk
SpA	Spondyloarthritis

1 EINLEITUNG

Der Begriff Spondyloarthritis (SpA) bezeichnet eine Gruppe von chronisch-entzündlichen Systemerkrankungen unklarer Ätiologie, die gemeinsame klinische und genetische Merkmale teilen. Mit einer Prävalenz von 0,5% bis 1,9% gehören Spondyloarthritiden zu den häufigsten rheumatologischen Krankheitsbildern in Deutschland [17, 36, 61]. Hauptvertreterin der SpA ist die ankylosierende Spondylitis (AS), im deutschsprachigen Raum auch als Morbus Bechterew bezeichnet. Zum Spektrum der SpA gehören darüber hinaus die Psoriasisarthritis, die reaktive Arthritis (ReA), die SpA assoziiert mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED), und die undifferenzierte SpA (uSpA). Die AS manifestiert sich bei 95% aller Patienten vor dem Erreichen des 45. Lebensjahres mit häufig schleichendem Beginn [31]. Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn beträgt 26 Jahre. Männer sind in der Regel im Verhältnis 2:1 häufiger betroffen als Frauen [31].

Das initiale Leitsymptom der AS ist meist der chronische Rückenschmerz entzündlichen Charakters im Bereich der Lendenwirbelsäule und der Sakroiliakalgelenke (SIG) mit Morgensteifigkeit von mehr als 30 Minuten Dauer, nächtlichen Schmerzen und einer Besserung der Beschwerden durch aktive Bewegung bei gleichzeitiger Verschlechterung durch Ruhe. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einem Befall des gesamten Achsenskeletts, der peripheren Gelenke (asymmetrische Oligoarthritis) und der Sehnenansätze (Enthesitis) kommen. Weitere extraspinale Manifestationen sind die anteriore Uveitis, die einmalig oder rezidivierend auch schon vor dem Beginn erster rheumatologischer Symptome auftreten kann, und das Symptom der sogenannten Wurstfinger/-zehen (Daktylitis). Die Krankheitsausprägung der AS ist interindividuell recht unterschiedlich und reicht von leichteren Verlaufsformen bis hin zur kompletten Versteifung der Wirbelsäule und des Thorax mit Beteiligung innerer Organe. Eine Behinderung kann schon frühzeitig im

Krankheitsverlauf durch ausgeprägte Funktionseinschränkungen der Wirbelsäule entstehen.

Eine kausale Therapie der AS ist nicht bekannt. Somit bestehen die Behandlungsziele in der Reduktion von Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkung. Vor der Einführung TNF- α -blockierender Substanzen in den 90er Jahren waren die therapeutischen Möglichkeiten der AS auf regelmäßige Physiotherapie und die Verwendung nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) begrenzt. Basistherapeutika (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) und Glukokortikoide, die sich bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen als effektiv erwiesen, haben in der Therapie der AS aufgrund von fehlendem oder nur geringem Effekt einen untergeordneten Stellenwert. Der Großteil der Patienten mit AS spricht hervorragend auf die kontinuierliche Gabe von NSAR an, jedoch zeigen ca. 25% der Patienten weiterhin hohe Aktivitätswerte [29]. Die Mehrheit dieser Patienten kann von einer Behandlung mit einem TNF- α -Blocker profitieren [18, 26, 73]. TNF- α -Blocker haben das Potential, aktive Entzündungsprozesse zu unterdrücken und können möglicherweise auch die Krankheitsprogression günstig beeinflussen [20, 52]. Jüngere AS-Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer und geringer Funktionseinschränkung zeigen signifikant häufiger ein besseres Ansprechen auf eine TNF- α -Therapie als ältere Patienten, deshalb sollten AS-Patienten, die einer entsprechenden Therapie bedürfen, schon möglichst früh im Krankheitsverlauf diagnostiziert werden [50, 65].

Trotz des enormen Fortschrittes im Verständnis von Krankheitsmechanismen und Möglichkeiten der Behandlung in den letzten Jahrzehnten besteht heutzutage die größte Hürde für eine optimale Versorgung von Patienten mit AS in einer frühzeitigen Diagnosestellung: Derzeit vergehen vom Beginn erster krankheitsspezifischer Symptome bis zur definitiven Diagnosestellung 5 bis 10 Jahre [31, 41, 47]. Aufgrund dieser diagnostischen Verzögerung mit konsekutiv inadäquater Therapie und der relativ hohen Prävalenz von Patienten mit AS

ergeben sich so gewaltige sozioökonomische Konsequenzen [14, 32]. Der frühe Erkrankungsbeginn und der schubförmige Verlauf in der produktivsten Phase des Lebens führen zu einem voranschreitenden Verlust von Beweglichkeit und Funktion des Achsenskeletts und so zu einer reduzierten Lebensqualität [42].

Für die Verzögerung bei der Diagnosestellung der AS sind mehrere Gründe verantwortlich: Zum einen existieren keine etablierten Diagnosekriterien für Frühformen der AS. Andererseits zeigt sich röntgenmorphologisch eine definitive Sakroiliitis, wie von den für die Diagnosesicherung derzeit breit akzeptierten modifizierten New York Kriterien gefordert [77], meist erst spät im Krankheitsverlauf und nicht beim Auftreten erster Symptome [47]. Weiterhin ist es eine Herausforderung Patienten mit einer AS oder einer Frühform in der großen Gruppe von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen zu identifizieren, da sie entsprechend einer englischen Untersuchung bei Hausärzten nur ca. 5% dieses Kollektivs ausmachen [70]. Aufgrund der niedrigen Prävalenz und der in der Vergangenheit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten besteht außerdem ein sogenanntes "Awareness"-Problem (zu seltenes Denken an das Krankheitsbild einer AS) in der Primärversorgung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen [40].

1.1 FRÜHDIAGNOSE DER AXIALEN SPONDYLOARTHRITIS

Eine frühzeitige Diagnosestellung der AS ist sinnvoll und dringend erforderlich, da mit NSAR und TNF- α -Blockern wirksame Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen und darüber hinaus dem einzelnen Patienten ein mögliches Gefühl der Unsicherheit, ausschweifende Diagnostik und ineffektive Therapien erspart werden. Jedoch gestaltet sich die Diagnosesicherung einer frühen axialen SpA meist schwierig, ist mit einem umfangreichen klinischen Assessment verbunden und erfordert zudem Erfahrung in der Versorgung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen.

Ein wichtiger Schritt in Richtung Frühdiagnose ist eine stadiengerechtere Einteilung der AS unter Berücksichtigung der Frühformen. Das Konzept der

axialen SpA, das kürzlich von SIEPER und RUDWALEIT vorgestellt wurde, geht von einem Krankheitskontinuum der AS aus [53]. In frühen Stadien der Erkrankung können Sakroiliitis und knöcherne Ankylosen röntgenologisch noch nicht erfasst werden, so dass es verwirrend wäre bei jenen Patienten von einer *ankylosierenden* Spondylitis zu sprechen. Aus diesem Grund wurde die Bezeichnung *nicht-röntgenologische* axiale SpA für dieses frühe Krankheitsstadium geprägt. MAU und Kollegen konnten in einer Untersuchung von 88 Patienten mit einer Frühform der AS nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren bei 59% der Patienten definitive Zeichen einer röntgenologischen Sakroiliitis nachweisen [47], so dass röntgenologische Veränderungen wie Sakroiliitis und Syndesmophyten der Wirbelsäule am ehesten als Ausdruck von Progression und Schweregrad der axialen SpA zu verstehen sind. Das Konzept der axialen SpA subsumiert somit frühe Formen der AS (ohne röntgenologische Veränderungen) als auch spätere Krankheitsstadien mit definitiven Zeichen einer Sakroiliitis (*röntgenologische* axiale SpA, AS).

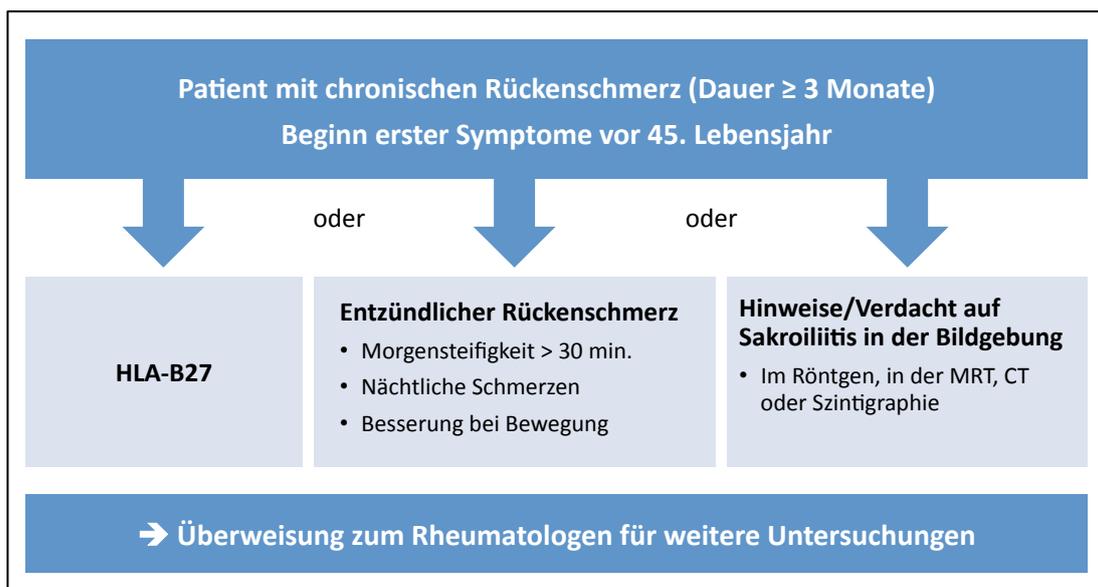
Akut entzündliche Veränderungen der SIG und der Wirbelsäule lassen sich im Gegensatz zur konventionellen Röntgentechnik mittels Magnetresonanztomographie (MRT) schon früh im Krankheitsverlauf der axialen SpA sicher nachweisen [16, 48]. Die MRT hat mit hervorragenden Werten bei Sensitivität und Spezifität von jeweils 90% somit einen hohen Stellenwert bei der Frühdiagnose von axialen SpA [51]. Allerdings ist sie ein sehr kostenintensives Verfahren, erfordert große Erfahrung bei der Beurteilung und ist nur begrenzt verfügbar. Daher wird ein flächendeckender Einsatz zum Screening auf axiale SpA nicht empfohlen.

1.2 SCREENING AUF AXIALE SPONDYLOARTHRTIDEN

Patienten mit chronischen Rückenschmerzen stellen sich in Deutschland überwiegend bei Hausärzten oder Orthopäden zur Erstkonsultation vor. Da Patienten mit axialer SpA lediglich 5% dieses Kollektivs ausmachen, wurde

kürzlich eine Überweisungsstrategie vorgestellt (Abb. 1), die jene Patienten frühzeitig identifizieren und dem rheumatologischen Spezialisten zur Diagnosesicherung zuführen soll [64]. Mit leicht anzuwendenden, kostengünstigen Screening-Parametern kann dieses Protokoll die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer axialen SpA erhöhen und somit dem betreuenden Primärarzt die Entscheidung zur Überweisung erleichtern. Ein so durchgeführtes Screening bietet dem rheumatologischen Experten eine effektive Vorselektion von Patienten mit wahrscheinlicher axialer SpA, reduziert insgesamt den diagnostischen Aufwand und kann daher zur Frühdiagnose axialer SpA beitragen.

Abb. 1: Überweisungsstrategie zum Screening auf axiale Spondyloarthritis bei Hausärzten, Orthopäden und nicht-rheumatologischen Ärzten



Das hierbei als Überweisungsparameter verwendete HLA-B27 hat eine hohe Sensitivität für axiale SpA von 90% und ist gleichzeitig ein für den Nicht-Experten einfach zu interpretierender Laborparameter mit positivem oder negativem Ergebnis. Allerdings fallen einmalig Laborkosten an. Der Parameter entzündlicher Rückenschmerz hingegen ist kostenneutral zu erfassen, hat eine Sensitivität von 75% und ist prinzipiell leicht anzuwenden. Gleichwohl zeigt die

klinische Erfahrung, dass nicht bei jedem Patienten eine klare Ja- oder Nein-Entscheidung hinsichtlich des Vorhandenseins dieses Parameters möglich ist. Die Durchführung bildgebender Verfahren wird aufgrund der diffizilen Beurteilbarkeit und der möglichen Strahlenbelastung zum Screening auf axiale SpA nicht empfohlen. Besteht jedoch der Verdacht auf eine Sakroiliitis bei im Vorfeld durchgeführten bildgebenden Untersuchungen, wird ebenfalls die Überweisung zum Rheumatologen zwecks Interpretation und weiterer Abklärung empfohlen.

Theoretische Überlegungen auf Grundlage des Bayestheorems ergaben die Annahme, dass in der Primärversorgung bei etwa jedem dritten bis fünften Patienten mit chronischen Rückenschmerzen die Diagnose einer axialen SpA gestellt werden kann, wenn mindestens einer der drei Überweisungsparameter erfüllt ist [64].

1.3 DIAGNOSE- UND KLASSIFIKATIONSKRITERIEN FÜR AXIALE SPONDYLOARTHRITIDEN

Breit akzeptierte Diagnose- oder Klassifikationskriterien für Frühformen axialer SpA existieren derzeit nicht. Mehrere Autoren versuchten in den letzten Jahren neue Kriterien zu entwickeln, die auch das nicht-röntgenologische Stadium der axialen SpA abdecken und so zu einer früheren Diagnosestellung beitragen [1, 28, 38, 51, 54]. Bei den Anfang der 90er Jahre entwickelten Klassifikationskriterien von AMOR und "*European Spondylarthropathy Study Group*" (ESSG) ist die Klassifikation der SpA im Vergleich zu den modifizierten New York Kriterien erstmals unabhängig von einer röntgenologischen Sakroiliitis möglich (siehe Anhang). Klinische Erfahrung und eine Studie aus Spanien legen jedoch nur eine moderate diagnostische Treffsicherheit dieser beiden Klassifikationsmethoden nahe [4, 25]. Die MRT als heutzutage wichtiges Instrument bei der Frühdiagnose axialer SpA befand sich seinerzeit in Entwicklung und konnte daher weder bei den Amor- noch bei den ESSG-Kriterien berücksichtigt werden.

Bei den kürzlich von der "Assessment of SpondyloArthritis international Society" (ASAS) entwickelten Klassifikationskriterien für axiale SpA (Abb. 2) kommt neben der konventionellen Röntgendiagnostik auch die MRT als gleichberechtigtes bildgebendes Verfahren beim Nachweis einer akuten Sakroiliitis zur Anwendung [59].

Abb. 2: ASAS-Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritiden bei Patienten mit Rückenschmerz \geq 3 Monate und Alter bei Beginn $<$ 45 Jahre [59]



Die ASAS-Kriterien haben das Ziel sowohl Patienten mit etablierter röntgenologischer axialer SpA (AS) als auch Patienten in frühen Krankheitsstadien (ohne eindeutige Röntgenveränderungen) sicher zu klassifizieren. Sie sind erfüllt, wenn bei einem Patienten mit chronischem Rückenschmerz und Beginn vor dem 45. Lebensjahr der Nachweis einer Sakroiliitis in der Bildgebung (im Röntgen oder MRT) erfolgte und zusätzlich mindestens ein weiterer typischer SpA-Parameter vorhanden ist (im Folgenden als bildgebender Arm bezeichnet). Alternativ sind die ASAS-Kriterien bei HLA-B27-positiven Patienten erfüllt, die mindestens zwei weitere SpA-typische

Parameter aufweisen (klinischer Arm). In der von der ASAS-Gruppe durchgeführten Validierungsstudie betrug die Sensitivität der Kriterien für axiale SpA 82,9% und die Spezifität 84,4% [59]. Damit schnitten in dieser Studie die neuen ASAS-Kriterien besser ab als die Amor- und die ESSG-Kriterien.

1.4 ZIELSETZUNGEN DIESER ARBEIT

Der Rheumatologe kann die Diagnose axiale SpA nur bei den ihm/ihr zugewiesenen Patienten stellen. Die frühe Diagnosestellung aller Patienten mit axialer SpA hängt somit ganz wesentlich von der Überweisung geeigneter Patienten, d.h. Patienten mit einem gewissen Verdacht auf axiale SpA, zum Rheumatologen ab.

Ziel dieser Arbeit ist die erstmalige Anwendung und Evaluation des neu vorgeschlagenen Screening-Verfahrens für axiale Spondyloarthritiden im Großraum Berlin-Brandenburg bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen unklarer Genese, die sich bei Hausärzten und Orthopäden vorstellen. Dabei werden vier Ziele verfolgt: Erstens soll geklärt werden, ob ein Screening auf axiale SpA mittels einer einfachen Überweisungsstrategie dazu beitragen kann, diejenigen Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und Beginn vor dem 45. Lebensjahr, die tatsächlich an einer SpA leiden, effektiv zu diagnostizieren. Zweitens werden die verschiedenen Überweisungsparameter singulär und in Kombination hinsichtlich ihrer Diagnoserate einer axialen SpA bewertet und miteinander verglichen. Drittens sollen andere potentielle Überweisungsparameter identifiziert und evaluiert werden. Viertens soll eine Subgruppenanalyse die Frage beantworten, ob ein effektives Screening sowohl bei Hausärzten als auch bei niedergelassenen Orthopäden möglich ist. Ein weiterer in der Praxis wichtiger Nebenaspekt dieser Untersuchung ist die Verbesserung der Kooperation zwischen Hausärzten/Orthopäden und Rheumatologen bei der Versorgung von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen.

Darüber hinaus wird die in der initialen Validierungsstudie nachgewiesene diagnostische Effizienz der neuen ASAS-Klassifikationskriterien überprüft und erstmalig in einer zweiten Population revalidiert. Der Vergleich mit den ESSG- und Amor-Klassifikationskriterien soll beantworten, ob die ASAS-Kriterien bei der Klassifikation von Patienten mit axialer SpA überlegen sind und auch zur Frühdiagnose beitragen können.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 STUDIENDESIGN

Zur prospektiven Evaluation des neu vorgeschlagenen Screening-Verfahrens für axiale SpA wurde im Juli 2004 die Sondersprechstunde "Entzündlicher Rückenschmerz" (ERS) am Campus Benjamin Franklin (CBF) der CHARITÉ eingerichtet. Im Vorfeld wurde die Zustimmung zur Durchführung der Untersuchung bei der zuständigen Ethikkommission der CHARITÉ eingeholt.

2.1.1 Zuweiserprojekt

Es standen Adressdaten von 400 niedergelassenen Orthopäden und 2200 Hausärzten im Großraum Berlin-Brandenburg zur Verfügung. Somit wurden insgesamt ca. 2600 niedergelassene Ärzte postalisch über die Möglichkeit informiert, passende Patienten unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien und gemäß der Überweisungsstrategie zur weiteren diagnostischen Abklärung in die Sondersprechstunde ERS zu überweisen. Im Zeitraum vom Studienbeginn bis Ende April 2007 wurden die zuweisenden Ärzte mehrfach angeschrieben und zur aktiven Teilnahme aufgefordert. Jedem Anschreiben waren Informationen über den genauen Studienablauf und ein Screening-Faxbogen (siehe Anhang) als Kopiervorlage beigelegt. Dieser Faxbogen war als Checkliste konzipiert: Es wurden die Adressdaten des Patienten samt Telefonnummer, das Vorhandensein der Einschlusskriterien und die positiven Überweisungsparameter der Screening-Strategie dokumentiert.

In der Studienzentrale am CBF erfolgte anschließend die telefonische Terminvergabe in der Sondersprechstunde ERS. Es konnten nur Patienten in die Studie eingeschlossen werden, bei denen der Screening-Faxbogen vollständig ausgefüllt war.

Die niedergelassenen Kollegen wurden angehalten, geeignete Patienten entsprechend ihrer regulären, alltäglichen Routine zu betreuen. Durch das Studiendesign wurden keine Empfehlungen hinsichtlich laborchemischer oder bildgebender Diagnostik vorgegeben.

2.1.2 Einschlusskriterien und Überweisungsstrategie

Die im Rahmen des Zuweiserprojektes kontaktierten Kollegen wurden aufgefordert, möglichst bei jedem Patienten, der sich mit dem Leitsymptom **chronischer Rückenschmerz mit einer Mindestdauer von 3 Monaten**, einem **Alter bei Symptombeginn von weniger als 45 Jahren** und einer bislang **ungesicherten Diagnose** in ihrer Praxis vorstellt, mittels der neuen Überweisungsstrategie ein Screening auf das Vorliegen einer axialen SpA durchzuführen.

Eine Überweisung zur Sondersprechstunde ERS wurde empfohlen, wenn mindestens einer der folgenden drei Überweisungsparameter positiv war: a) HLA-B27, b) das klinische Symptom entzündlicher Rückenschmerz (ERS) oder c) Verdacht auf eine Sakroiliitis in der Bildgebung.

Die Bestimmung von HLA-B27 erforderte eine Blutentnahme und Laboranalyse. Die Erfassung des Parameters ERS basierte allein auf der Bewertung des betreuenden Zuweisers; es wurden keinerlei Vorgaben zur Verwendung entsprechender ERS-Kriterien gemacht. Bezüglich des Nachweises einer Sakroiliitis wurde die Durchführung bildgebender Verfahren (röntgenologische Beckenübersicht, MRT der SIG, CT der SIG, Szintigraphie) laut Überweisungsprotokoll nicht empfohlen. Waren entsprechende Voraufnahmen vorhanden, die den Verdacht einer Sakroiliitis nahelegten, so konnte der Zuweiser jedoch auch diesen Parameter als Überweisungsgrund angeben.

Zur Erhebung von weiteren potentiellen Überweisungsparametern konnten die zuweisenden Kollegen auf dem Screening-Faxbogen in einem Freitext-Feld andere, ihrer Einschätzung nach wegweisende Symptome oder Parameter

dokumentieren (z.B. Enthesitis, positive Familienanamnese, erhöhtes CrP, etc.).

2.1.3 Sondersprechstunde "Entzündlicher Rückenschmerz"

Termine für die Sondersprechstunde ERS am CBF wurden so zeitnah wie möglich nach der Erstvorstellung beim kooperierenden Zuweiser vergeben. Die weitere Abklärung und Diagnosesicherung bei den überwiesenen Patienten mit unklaren, chronischen Rückenschmerzen führte ein Team von sechs rheumatologischen Fachärzten durch. Dabei erfolgte die Datenerfassung auf einem entsprechenden Formular. Unabhängig von dieser Studie wurde selbstverständlich jeder Patient zu Therapieoptionen und/oder weiterführender Diagnostik beraten. Jeder in diese Studie eingeschlossene Patient willigte nach vorheriger Aufklärung durch eine schriftliche Einverständniserklärung zur Durchführung dieser Arbeit ein.

2.1.4 Diagnosestellung und Goldstandard

Die Diagnosestellung erfolgte durch die betreuenden Ärzte der Sondersprechstunde ERS. Die Diagnose basierte somit auf dem klinischen Urteilsvermögen der Sprechstundenärzte (Rheumatologen) und diente in dieser Arbeit als Goldstandard. Diagnose- oder Klassifikationskriterien wurden bei der Diagnosestellung gemäß Studienprotokoll nicht vorgeschrieben. Tab. 1 zeigt die in dieser Arbeit verwendeten Diagnosegruppen.

In Anlehnung an das neue Diagnosekonzept von SIEPER und RUDWALEIT wurden alle Patienten mit der Diagnose axiale SpA entsprechend der vorhandenen Bildgebungsbefunde entweder in die Diagnosegruppe "röntgenologische axiale SpA", bzw. beim Fehlen einer radiologisch eindeutigen Sakroiliitis in die Gruppe "nicht-röntgenologische axiale SpA" eingeteilt. Konnte der betreuende Sprechstundenarzt aufgrund der erhobenen Befunde die Diagnose "axiale SpA" nicht sicher stellen, bestanden gleichzeitig aber Hinweise auf eine axiale SpA, so wurde die Diagnosegruppe "Verdacht auf

axiale SpA" gewählt. Patienten mit nicht-entzündlicher Ursache des chronischen Rückenschmerzes wurden der Gruppe "Non-SpA" zugeteilt, die gleichzeitig die Kontrollgruppe in dieser Arbeit darstellt.

Tab. 1: Verwendete Diagnosegruppen

Diagnosegruppen	
I.	Axiale SpA
	a. nicht-röntgenologische axiale SpA
	b. röntgenologische axiale SpA
II.	Verdacht auf axiale SpA
III.	Non-SpA

2.2 DATENERHEBUNG

Die Datenerfassung auf einem entsprechenden Formular (ERS-Bogen, siehe Anhang) umfasste die folgenden Informationen: Demographischen Daten, gezielte Anamnese, klinische Untersuchung, Laborparameter, Bildgebungsbefunde und Diagnosestellung. Die positiven Überweisungsparameter laut Screening-Faxbogen wurden zu Beginn des Sprechstundentermins auf den ERS-Bogen übertragen und somit ebenfalls dokumentiert. Auch die Fachrichtung des Zuweisers (Hausarzt/Orthopäde) wurde auf dem ERS-Bogen erhoben.

2.2.1 Demographische Daten

Erfasst wurden das Alter des Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in Jahren, das Geschlecht und die Krankheitsdauer, definiert als Zeitintervall (in Jahren) zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Tage des Einschlusses. Zur Dokumentation der Einschlusskriterien wurden zwei jeweils dichotome Variablen erhoben, nämlich das Kriterium Alter bei Symptombeginn (weniger als 45 Jahre) und das Kriterium Krankheitsdauer (mindestens 3 Monate).

2.2.2 Symptome

Entzündlicher Rückenschmerz

Zur besseren Evaluation und zur Vergleichbarkeit des Überweisungsparameters ERS wurde das Symptom ERS auch vom Sprechstundenarzt detailliert erhoben. Die Anamnese hierzu umfasste die Fragen nach langsamem, schleichendem Beginn der Rückenschmerzen, Morgensteifigkeit (MST), Dauer der MST intervallskaliert (<10 min., 10-30 min., 31-60 min., >60 min.), Besserung der Rückenschmerzen durch Bewegung, Besserung der Rückenschmerzen durch Ruhe, nächtliche Schmerzen, Nachthälfte des Auftretens der nächtlichen Schmerzen (1., 2. oder beide Nachthälften), Besserung der nächtlichen Schmerzen durch Bewegung und die Frage nach alternierendem Gesäßschmerz. Darüber hinaus wurde die Lokalisation des Rückenschmerzes dokumentiert (SIG, BWS, HWS, LWS). Gleichzeitig wurde auch die Einschätzung des betreuenden Sprechstundenarztes hinsichtlich des Vorhandenseins von ERS dokumentiert.

Extraspinale SpA-Manifestationen

Alle Patienten wurden auf das aktuelle Vorhandensein, bzw. auf ein vorheriges Auftreten von extraspinalen SpA-Manifestationen hin untersucht oder befragt. Zu diesem Symptomenkomplex gehörte eine Enthesitis der Ferse, eine Daktylitis, eine periphere asymmetrische Oligoarthritis, eine Uveitis, eine Psoriasis, eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) und eine durchgemachte reaktive Arthritis (ReA). Die Familienanamnese relevanter Erkrankungen (AS, ReA, Psoriasis, CED) wurde detailliert erhoben.

Ansprechen auf NSAR

Das Ansprechen der Rückenschmerzen auf eine volle Dosis NSAR innerhalb von 24-48 Stunden wurde auf einer Vierpunkt-Ordinalskala erfasst: a) keine Schmerzen mehr, b) viel weniger Schmerzen, c) etwas weniger Schmerzen und d) keine Besserung. AMOR und Kollegen definierten ein positives Ansprechen als signifikante Besserung der Schmerzen [1]. Daher wurde in dieser Arbeit

eine zumindest deutliche Reduktion des Rückenschmerzes ("viel weniger Schmerzen", Punkt b) als positives Ansprechen auf eine volle Dosis NSAR gewertet.

Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkung

Bei allen Patienten mit späterer Diagnose einer axialen SpA wurde zur Messung der subjektiven Krankheitsaktivität der Krankheitsaktivitätsindex BASDAI erhoben [33]. Die Erhebung der Funktionseinschränkung erfolgte durch Dokumentation des Funktionsindex BASFI [23].

2.2.3 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung umfasste die Durchführung des modifizierten Schober-Zeichens [66], sowie der beidseitigen Untersuchung der lateralen spinalen Flexion [66], des Mennell-Zeichens, des Vierer-Zeichens und der Prüfung auf Druckschmerzhaftigkeit der SIG. Das Schober-Zeichen wurde als pathologisch gewertet, wenn die Differenz der gemessenen Punkte weniger als 4 cm betrug. Bei der Prüfung der lateralen spinalen Flexion wurde eine Differenz der gemessenen Punkte von weniger als 10 cm pro Seite als pathologisch angesehen. Das Mennell-Zeichen wurde als positiv definiert, wenn nach Fixierung des Beckens und Überstreckung eines Beines Schmerzen im SIG der ipsilateralen Seite auftraten. Gab der Patient Schmerzen im SIG an, nachdem gleichzeitig Druck auf die Spina iliaca anterior superior und auf das kontralaterale 90° flektierte Knie ausgeübt wurde, so wurde das Vierer-Zeichen als positiv interpretiert.

2.2.4 Laborparameter

Erfasst wurden die beiden Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CrP) und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG). Hierbei wurde jedoch auf die Erfassung der absoluten Werte verzichtet. Der Sprechstundenarzt dokumentierte lediglich, ob mindestens einer der beiden Parameter oberhalb des Normbereichs lag.

Die Typisierung des HLA-B27 erfolgte durch das abteilungseigene Labor mittels Standard-Mikrolymphozytotoxizitätstest. Der HLA-B27-Status jedes Patienten wurde auf dem ERS-Bogen dokumentiert.

2.2.5 Bildgebung

Befundung

Die relevanten, in die Sprechstunde mitgebrachten Voraufnahmen und das im Rahmen der Sprechstunde neu angefertigte Bildmaterial wurden von einer rheumatologisch-radiologischen Expertengruppe am CBF auf Grundlage eines gemeinsamen Konsens gemäß international akzeptierter Empfehlungen befundet. Die so erhobenen Befunde wurden auf dem ERS-Bogen dokumentiert.

Röntgenuntersuchung der Sakroiliakalgelenke

Sofern keine Voraufnahmen der SIG zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Sprechstunde vorhanden waren, wurden röntgenologische Beckenübersichtsaufnahmen von jedem überwiesenen Patienten zeitnah zur Vorstellung angefertigt.

Die Graduierung der Sakroiliitis wurde von der Expertenrunde am CBF gemäß des Vorschlages einer internationalen Konsensus-Konferenz durchgeführt [9]. Dieser Vorschlag wird unter anderem zur Diagnosestellung mittels modifizierter New York Kriterien herangezogen [77]. Tab. 2 zeigt die röntgenologische Gradeinteilung der Sakroiliitis in Abhängigkeit der radiomorphologischen Veränderungen am Sakroiliakalgelenk.

Zur Vereinfachung dokumentierte der Sprechstundenarzt den röntgenologischen Befund nach folgender Einteilung: a) normal (Grad 0 beidseitig), b) fragliche Sakroiliitis (Grad 0-1 beidseitig oder Grad 2 einseitig) oder c) definitive Sakroiliitis (Grad 2 beidseitig oder mindestens Grad 3 einseitig).

Tab. 2: Graduierung der Sakroiliitis [9]

Graduierung	Röntgenologische Veränderungen am Sakroiliakalgelenk
Grad 0	Keine Veränderungen
Grad 1	Verdächtige Veränderungen
Grad 2	Minimal definitive Veränderungen (umschriebene Areale mit Erosionen oder Sklerosierungen ohne Veränderung der Gelenkspaltweite)
Grad 3	Eindeutige Veränderungen (moderate oder ausgeprägte Sakroiliitis mit Erosionen, Sklerosierungen, Gelenkspalterweiterung, -verschmälerung, oder partiellen Ankylosierungen)
Grad 4	Totale Ankylose

Magnet-Resonanz-Tomographie der Sakroiliakalgelenke und der Wirbelsäule

MRT-Aufnahmen der SIG, bzw. der Wirbelsäule wurden in dieser Untersuchung nicht routinemäßig bei jedem überwiesenen Patienten angefertigt. Sofern keine MRT-Voraufnahmen existierten, jedoch aufgrund differentialdiagnostischer Überlegungen eine hohe Aussagekraft zu erwarten war, veranlasste der betreuende Sprechstundenarzt eine MRT-Untersuchung der SIG oder der Wirbelsäule.

MRT-Serien der SIG wurden mittels semicoronarer Schnittführung entlang der langen Achse des Os sacrum in T1- und T2-Gewichtung angefertigt. Zur besseren Darstellung akut entzündlicher Veränderungen wurden zusätzlich STIR-Sequenzen (short-tau inversion recovery) akquiriert. Die magnetresonanztomographische Darstellung der gesamten Wirbelsäule erfolgte durch sagittale Schnittebenen ebenfalls in T1- und T2-Wichtung, komplettiert durch STIR-Sequenzen.

Den Definitionen der ASAS/OMERACT MRT-Arbeitsgruppe folgend wurden in dieser Arbeit die radiomorphologischen Zeichen Knochenmarködem, Capsulitis, Synovitis oder Enthesitis als akut-entzündliche Veränderungen, die Zeichen Sklerosierung, Erosionen, Fettablagerungen oder knöcherne Überbrückungen

als chronisch-entzündliche Veränderungen der SIG gewertet [57]. Typische aktiv-entzündliche Veränderungen der Wirbelsäule in der MRT sind die Zeichen einer Spondylitis, Spondylodisciitis, Facettengelenksarthritits oder Enthesitis des spinalen Bandapparates. Im Gegensatz dazu sind chronisch-entzündliche Veränderungen der Wirbelsäule im MRT durch Fettablagerung, Erosionen, Ausbildung von Syndesmophyten und knöchernen Fusionen zweier Wirbelkörper charakterisiert [66].

2.3 DATENANALYSE

Die ERS-Datenerfassungsbögen wurden mit Hilfe von MICROSOFT ACCESS 2000 (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA) in eine Datenbank eingegeben. Nach einer Plausibilitätsprüfung und Vervollständigung noch ausstehender Daten (z.B. Laborergebnisse) erfolgte zur weiteren Analyse das Exportieren der Daten nach SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Abbildungen, Diagramme und Tabellen wurden mit Powerpoint (ebenfalls Microsoft) erstellt.

Die deskriptive Beschreibung von kategorialen Variablen erfolgte durch die Berechnung von absoluten und relativen Häufigkeiten. Zur Prüfung auf statistische Signifikanz beobachteter Gruppenunterschiede bei kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test, bzw. im Spezialfall der Vierfeldertafel der exakte Fisher-Test verwendet. Die deskriptive Charakterisierung von metrischen Daten erfolgte durch die Berechnung von Median, unterem und oberem Quartil. Im Falle normalverteilter metrischer Variablen wurde zur Prüfung auf statistische Signifikanz beobachteter Gruppenunterschiede bei zwei unabhängigen Stichproben der t-Test, bei nicht normalverteilten metrischen Variablen der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 0,05 wurde in dieser Arbeit als statistisch signifikant angesehen.

Die genaue Analyse der Überweisungsparameter und deren Kombinationen erforderte die Berechnung neuer Variablen: a) die Anzahl der positiven Überweisungsparameter pro Patient, b) die beobachteten

Parameterkombinationen pro Patient und c) die Berechnung einer Variable für singulär aufgetretene Parameter.

Für jeden in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten wurden dichotome Variablen berechnet, ob auf Grundlage der erhobenen Daten die ASAS-, Amor- oder ESSG-Kriterien erfüllt wurden. Zur Evaluation und zum Vergleich miteinander wurden jeweils die Sensitivität und die Spezifität für diese Klassifikationskriterien berechnet. Hierbei diente die Expertendiagnose als Goldstandard für die Referenzdiagnose. Konfidenzintervalle für Sensitivität und Spezifität wurden nach der Wilson-Methode mittels dem BAYES-FAGAN CALCULATOR (Dr. med. Franz Paul Ackermann-Ball, Olten, Schweiz) berechnet.

3 ERGEBNISSE

3.1 BASISDATEN

In der Zeit von Juli 2004 bis April 2007 wurden insgesamt 533 durch Hausärzte und Orthopäden überwiesene Patienten mit bislang ungesicherter Diagnose in der Sondersprechstunde ERS betreut und systematisch dokumentiert. 408 Patienten (76,5%) erfüllten die Einschlusskriterien und wurden für die weitere Analyse in dieser Arbeit verwendet.

125 von den initial 533 überwiesenen Patienten (23,5%) erfüllten die Einschlusskriterien nicht und wurden deshalb von der Auswertung ausgeschlossen: 61 Patienten waren bei Beginn erster Krankheitssymptome älter als 45 Jahre, weitere 60 Fälle wurden nicht entsprechend der geforderten Überweisungsstrategie überwiesen und vier Patienten hatten keine chronischen Rückenschmerzen (Dauer weniger drei Monate).

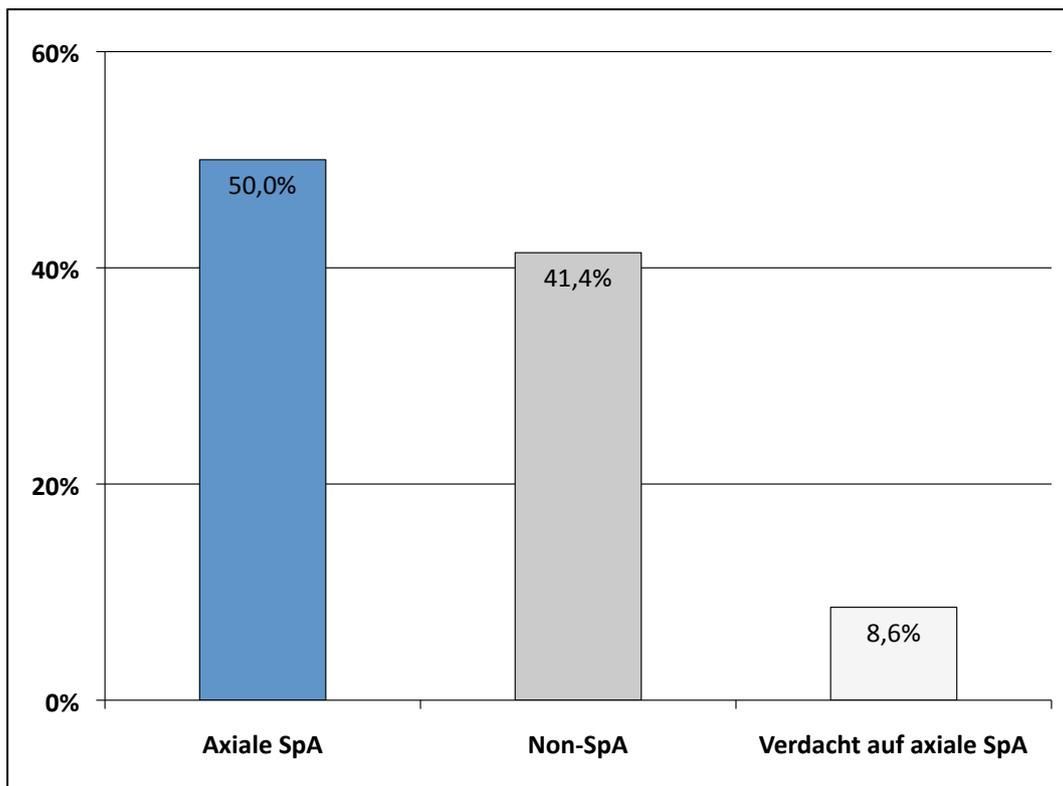
123 Orthopäden überwiesen 262 von den insgesamt 408 eingeschlossenen Patienten (64,2%), 134 Hausärzte hingegen 146 Patienten (35,8%). Die 222 weiblichen (54,4%) und 186 männlichen Studienteilnehmer (45,6%) waren zum Zeitpunkt der Erhebung im Alter von 16 bis 75 Jahren (medianes Alter: 40,0 Jahre). Die Krankheitsdauer vom Beginn erster Symptome bis zum Studieneinschluss betrug im Median 6,0 Jahre und reichte von drei Monaten bis hin zu 50 Jahren.

191 Patienten (46,8%) wurden mit nur einem positiven Überweisungsparameter, weitere 171 Patienten (41,9%) mit genau zwei positiven und 46 Patienten (11,3%) mit drei positiven Überweisungsparametern überwiesen. Bei insgesamt 268 Fällen wurde HLA-B27 als somit häufigster Überweisungsparameter angegeben, gefolgt von ERS bei 241 Patienten und dem Verdacht einer Sakroiliitis in der Bildgebung bei 162 Patienten. Zusätzliche Überweisungsgründe wurden bei 18 Patienten genannt.

3.2 DIAGNOSESTELLUNG

Bei 204 (50,0%) von den insgesamt 408 überwiesenen Patienten mit chronischen Rückenschmerzen unklarer Genese konnte im Rahmen der ERS-Sprechstunde die Diagnose einer axialen SpA neu gestellt werden. Von diesen zeigten 105 Patienten (51,5%) eindeutige röntgenologische Veränderungen der SIG im Sinne der modifizierten New York Kriterien, so dass bei diesen Patienten die Diagnose einer röntgenologischen axialen SpA (Ankylosierende Spondylitis) gesichert wurde. Bei 99 Patienten (48,5%) konnte hingegen die Diagnose nicht-röntgenologische axiale SpA gestellt werden. Die Häufigkeitsverteilung der Diagnosegruppen zeigt Abb. 3.

Abb. 3: Relative Häufigkeiten der neu gestellten Diagnosen in der gesamten Studienpopulation (N=408)



Eine entzündliche Ursache des chronischen Rückenschmerzes konnte bei 169 der 408 überwiesenen Patienten (41,4%) ausgeschlossen werden. Diese

wurden in die Diagnosegruppe Non-SpA klassifiziert, wobei in der Mehrheit der Fälle eine weitere Differenzierung und Diagnosesicherung der meist degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen im Zuge dieser Arbeit nicht möglich war (siehe Tab. 3). Bei 35 Patienten (8,6%) konnte die Diagnose einer axialen SpA nicht mit Sicherheit ausgeschlossen noch bestätigt werden, deshalb blieb hier aufgrund der erhobenen Befunde der Verdacht auf das Vorliegen einer axialen SpA.

Tab. 3: Differenzierte Auflistung der Ursachen des chronischen Rückenschmerzes bei Patienten der Diagnosegruppe Non-SpA (N=169)

	Diagnose	Häufigkeit
I.	Ungeklärt	107
II.	Degenerative Erkrankung der Wirbelsäule	39
III.	Bandscheibenproblematik	13
IV.	Fibromyalgie	3
V.	M. Scheuermann	2
VI.	Kollagenose	1
VII.	Metastasiertes Mammacarcinom	1
VIII.	Reaktive Arthritis	1
IX.	Spondylolisthesis	1
X.	Trauma	1

3.2.1 Patientengruppe röntgenologische axiale Spondyloarthritis (AS)

Die 48 weiblichen und 57 männlichen Patienten mit späterer Diagnose AS waren zum Zeitpunkt der Erhebung in der Sprechstunde im Median 35,4 Jahre alt (unteres Quartil 28,0 - oberes Quartil 43,9 Jahre). Die Mehrheit der Fälle präsentierte sich mit einem langwierigen Krankheitsverlauf von im Median 7,0 Jahren (3,0 - 15,0) und relativ hohen Werten der Krankheitsaktivität (BASDAI im Median 3,8) und der Funktionseinschränkung (BASFI im Median 2,9). Bei allen 105 Patienten traten erstmals typische Krankheitssymptome vor dem 45.

Lebensjahr auf. Das mediane Alter bei Symptombeginn betrug 27,0 Jahre (21,9 - 31,4).

Eine röntgenologische Beckenübersichtsaufnahme war bei 103 Patienten verfügbar. Von diesen zeigten 102 Patienten eindeutige Veränderungen der SIG von mindestens Grad 2 beidseitig, bzw. mindestens Grad 3 unilateral. Ein Patient zeigte lediglich unsichere Zeichen einer Sakroiliitis (rechtsseitig Grad 1, linksseitig Grad 2) in der Röntgenaufnahme, jedoch waren im Vorfeld extern CT-Aufnahmen der SIG angefertigt worden, auf denen deutliche Zeichen einer Sakroiliitis sichtbar waren und somit die Diagnose einer AS rechtfertigten.

Bei zwei Patienten wurde keine Beckenübersichtsaufnahme angefertigt. Ein Patient präsentierte definitive Sakroiliitis-Hinweise in der mitgebrachten CT-Aufnahme der SIG. Bei einem anderen Patienten waren sowohl Röntgen- als auch CT-Aufnahmen nicht verfügbar. Dieser HLA-B27-positive Patient präsentierte sich mit typischen Symptomen des entzündlichen Rückenschmerzes, seine Beschwerden zeigten ein gutes Ansprechen auf NSAR und in der Vorgeschichte berichtete er über das episodische Auftreten einer Uveitis anterior. Gleichzeitig wies die MRT-Untersuchung der SIG ausgedehnte strukturelle, chronisch-entzündliche Veränderungen der SIG auf, so dass auch hier die Diagnose AS gestellt wurde.

Extraspinale SpA-Manifestationen waren bei 55 AS-Patienten vorhanden: Eine positive Familienanamnese für SpA gaben 20 Patienten an. 17 Patienten berichteten von einer Uveitis anterior, 14 vom Auftreten einer peripheren asymmetrischen Oligoarthritis und neun von einer Enthesitis der Ferse. Die folgenden extraspinalen SpA-Manifestationen waren seltener vertreten: CED (N=6), Psoriasis (N=5) und Daktylitis (N=4).

89,5% der AS-Fälle waren positiv für HLA-B27 und 62,9% hatten laborchemisch erhöhte Entzündungswerte (CrP, BSG). Typische Symptome des entzündlichen Rückenschmerzes berichteten 86,7% der Fälle. Ein gutes Ansprechen auf eine volle Dosis NSAR lag bei 73,3% der 105 Patienten mit Diagnose AS vor.

3.2.2 Patientengruppe nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Die Sprechstundenärzte stellten bei 99 überwiesenen Patienten anhand klinischer Symptome und magnetresonanztomographischer Bildgebung die Diagnose einer nicht-röntgenologischen axialen SpA. Keiner der Patienten dieser Gruppe zeigte eindeutige Hinweise einer Sakroiliitis in der Röntgen-Beckenübersicht: 27 Fälle hatten einen Normalbefund und weitere 72 unsichere Zeichen einer Sakroiliitis (Grad 0-1 bilateral oder Grad 2 einseitig). CT-Aufnahmen der SIG waren bei 7 Patienten verfügbar. Diese zeigten bei einem Patienten einen Normalbefund und bei sechs Fällen eine fragliche Sakroiliitis.

Die Durchführung einer MRT der SIG und/oder der gesamten Wirbelsäule erfolgte in 82 Fällen. Zeichen einer floriden Entzündung konnten bei insgesamt 68 Patienten nachgewiesen werden; bei 59 Patienten in der MRT der SIG, bei acht in der MRT der SIG und der Wirbelsäule und bei einem Patienten in der MRT der Wirbelsäule. Von den 14 Fällen, die keine akut-entzündlichen Veränderungen in der MRT zeigten, waren bei fünf Patienten chronisch-entzündliche Veränderungen nachweisbar. Die anderen neun Patienten waren allesamt positiv für HLA-B27, acht davon präsentierten Symptome des entzündlichen Rückenschmerzes, sieben berichteten mindestens eine weitere extraspinale SpA-Manifestation und sechs hatten ein gutes Ansprechen auf NSAR.

Eine magnetresonanztomographische Untersuchung wurde in 17 Fällen nicht durchgeführt. Ein jeder dieser Patienten war positiv für HLA-B27 und präsentierte sich mit der typischen Klinik einer axialen SpA: 16 Patienten hatten entzündlichen Rückenschmerz, 13 ein gutes Ansprechen auf NSAR, 13 mindestens eine weitere extraspinale SpA-Manifestation und sechs laborchemisch auffällige Entzündungsparameter. Die röntgenologische Beckenübersicht zeigte bei 14 dieser Patienten eine fragliche Sakroiliitis (Grad 0-1 beidseitig oder Grad 2 einseitig).

49 der 99 Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer SpA waren weiblichen und 50 Patienten männlichen Geschlechts. Das mediane Alter betrug 33,9 Jahre (25,3 - 40,5), die mediane Krankheitsdauer 3,0 Jahre (1,0 - 7,0) und das mediane Alter zum Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome 27,4 Jahre (21,5 - 36,2). Die Erfassung der Krankheitsaktivität ergab einen medianen BASDAI von 4,1 (2,4 - 5,7). Der Funktionsindex BASFI zeigte Werte von im Median 2,5 (0,9 - 4,8).

83,8% der Fälle waren positiv für HLA-B27. Entzündlicher Rückenschmerz war ebenfalls bei 83,8% der Patienten vorhanden. Bei mehr als der Hälfte der Patienten (56,6%) war mindestens eine weitere extraspinale SpA-Manifestation eruierbar. Dabei war eine Enthesitis der Ferse mit 23 Fällen die am häufigsten berichtete extraspinale SpA-Manifestation, gefolgt von einer positiven Familienanamnese für SpA bei 21 und einer peripheren Oligoarthritis bei 19 Fällen. Nicht so häufig waren eine Psoriasis (N=8), eine Uveitis (N=7), eine Daktylitis (N=6) und eine CED (N=3). Ein gutes Ansprechen auf NSAR wiesen 65,7% der Fälle auf und 47,5% zeigten in der Labordiagnostik erhöhte Entzündungswerte.

15 Patienten waren negativ für HLA-B27, es konnten jedoch deutliche Hinweise einer akuten Entzündung in den SIG, bzw. in der Wirbelsäule mittels MRT nachgewiesen werden.

3.2.3 Patienten mit dem Verdacht einer axialen Spondyloarthritis

Bei 35 überwiesenen Patienten konnte die Diagnose einer axialen SpA weder mit großer Sicherheit bestätigt noch definitiv ausgeschlossen werden. Eine MRT-Untersuchung der SIG und/oder der Wirbelsäule wurde bei 28 Patienten durchgeführt. In sieben Fällen konnten so Hinweise auf akut-entzündliche Veränderungen der SIG bildmorphologisch festgestellt werden. Von diesen sieben Patienten war lediglich einer positiv für HLA-B27, hatte ferner eine positive Familienanamnese für SpA, zeigte Symptome des entzündlichen Rückenschmerzes und sprach gut auf eine volle Dosis NSAR an. Die sechs

anderen Fälle zeigten neben der Negativität für HLA-B27 in fünf Fällen Symptome des entzündlichen Rückenschmerzes und in zwei Fällen ein gutes Ansprechen auf NSAR.

Eine röntgenologische Sakroiliitis konnte bei allen 35 Patienten dieser Gruppe mittels Beckübersichtsaufnahme ausgeschlossen werden. Die 28 Fälle, in denen entweder keine MRT-Untersuchung erfolgte (N=7) oder die MRT keine entzündlichen Veränderungen darstellte (N=21), hatten in 85,7% einen entzündlichen Charakter des Rückenschmerzes, waren zu 71,4% positiv für HLA-B27, zeigten in 64,3% der Fälle ein gutes Ansprechen auf NSAR und berichteten in 57,1% der Fälle mindestens eine weitere extraspinale SpA-Manifestation.

Die 19 weiblichen und 16 männlichen Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer axialen SpA waren bei Studieneinschluss im Median 36,0 Jahre alt (30,2 - 41,4) und hatten eine mediane Symptombdauer von 6,0 Jahren (1,5 - 10,0).

Tab. 4 zeigt eine Übersicht demographischer und klinischer Daten der gesamten Studienpopulation unterteilt nach Diagnosegruppen.

Tab. 4: Übersicht demographischer und klinischer Daten nach Diagnosegruppen

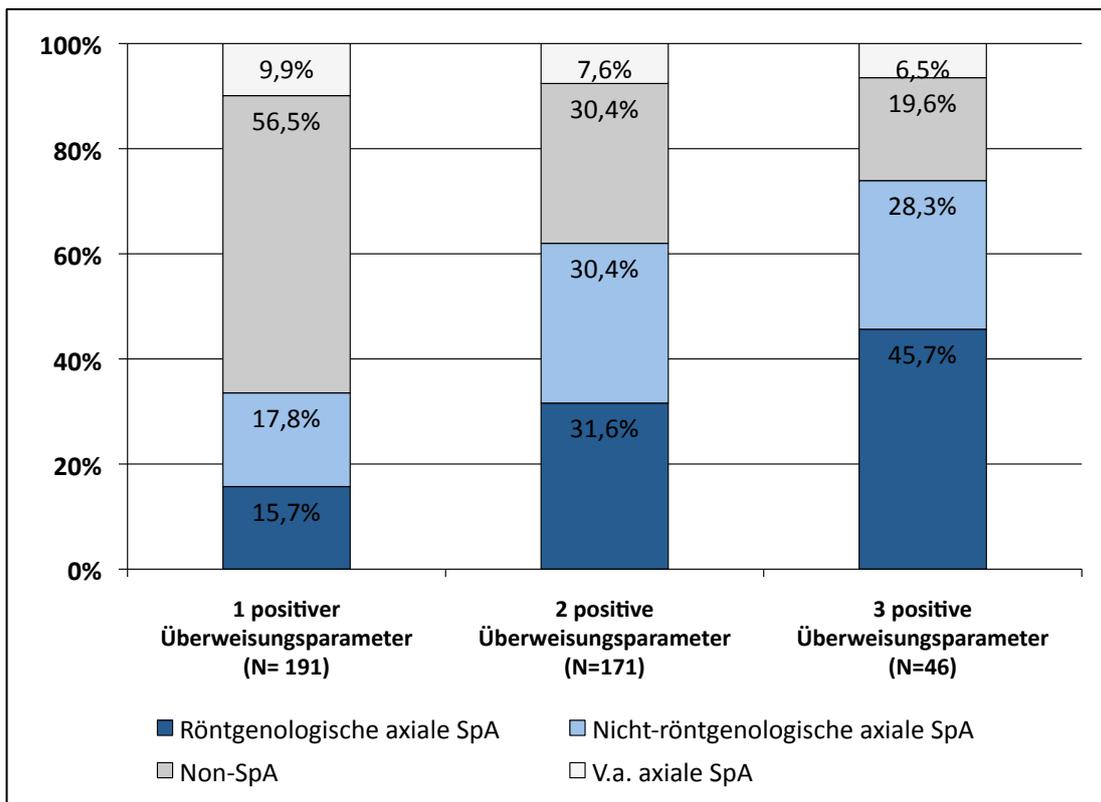
Demographische Daten	Axiale SpA		Non-SpA (N=169)	V.a. axiale SpA (N=35)
	Röntgenologische axiale SpA (N=105)	Nicht- röntgenologische axiale SpA (N=99)		
Männliches Geschlecht (%)	54,3	50,5	37,3	45,7
Alter bei Studieneinschluss* (Jahre)	35,4 (28,0 – 43,9)	33,9 (25,3 – 40,5)	42,3 (36,2 – 49,2)	36,0 (30,2 – 41,4)
Alter bei Krankheitsbeginn* (Jahre)	27,0 (21,9 – 31,4)	27,4 (21,5 – 36,2)	32,4 (23,1 – 38,5)	28,7 (23,1 – 35,6)
Krankheitsdauer* (Jahre)	7,0 (3,0 – 15,0)	3,0 (1,0 – 7,0)	10,0 (2,5 – 18,0)	6,0 (1,5 – 10,0)
Klinische Daten				
HLA-B27 positiv (%)	89,5	83,8	54,2	60,0
Entzündlicher Rückenschmerz (%)	86,7	83,8	49,1	85,7
Extraspinale SpA-Manifestationen (%)	52,9	56,6	30,5	54,3
- Enthesitis	8,6	23,2	11,2	14,3
- Daktylitis	3,8	6,1	1,8	0
- Asymmetrische Oligoarthritis	13,3	19,2	4,1	17,1
- Uveitis	16,2	7,1	1,8	8,6
- Psoriasis	4,8	8,1	8,3	11,4
- CED (M. Crohn, Colitis ulcerosa)	5,7	3,0	1,2	2,9
- Zustand nach reaktiver Arthritis	0	5,1	0,6	0
- Pos. Familienanamnese für SpA	19,0	21,2	20,7	17,1
Gutes Ansprechen auf NSAR (%)	73,3	65,7	38,5	60,0
Laborchemisch erhöhte Entzündungsparameter (%)	62,9	47,5	23,7	40,0
BASDAI*	3,8 (2,6 – 5,4)	4,1 (2,4 – 5,7)	-	-
BASFI*	2,9 (1,4 – 4,6)	2,5 (0,9 – 4,8)	-	-
*Median (unteres – oberes Quartil)				

3.3 ÜBERWEISUNGSSTRATEGIE

3.3.1 Anzahl positiver Überweisungsparameter

War lediglich einer der drei untersuchten Überweisungsparameter positiv, so konnte in 33,5% der 191 Fälle die Diagnose einer axialen SpA gestellt werden. Bei zwei vorhandenen Überweisungsparametern (N=171) stieg die Diagnoserate einer axialen SpA auf 62,0% und bei drei angegebenen Überweisungsparametern (N=46) sogar auf 74,0%. Die Diagnoseraten in Abhängigkeit der Anzahl der positiven Überweisungsparameter sind für alle Diagnosegruppen in Abb. 4 dargestellt.

Abb. 4: Diagnose der axialen Spondyloarthritis in Abhängigkeit der Anzahl positiver Überweisungsparameter (N=408)



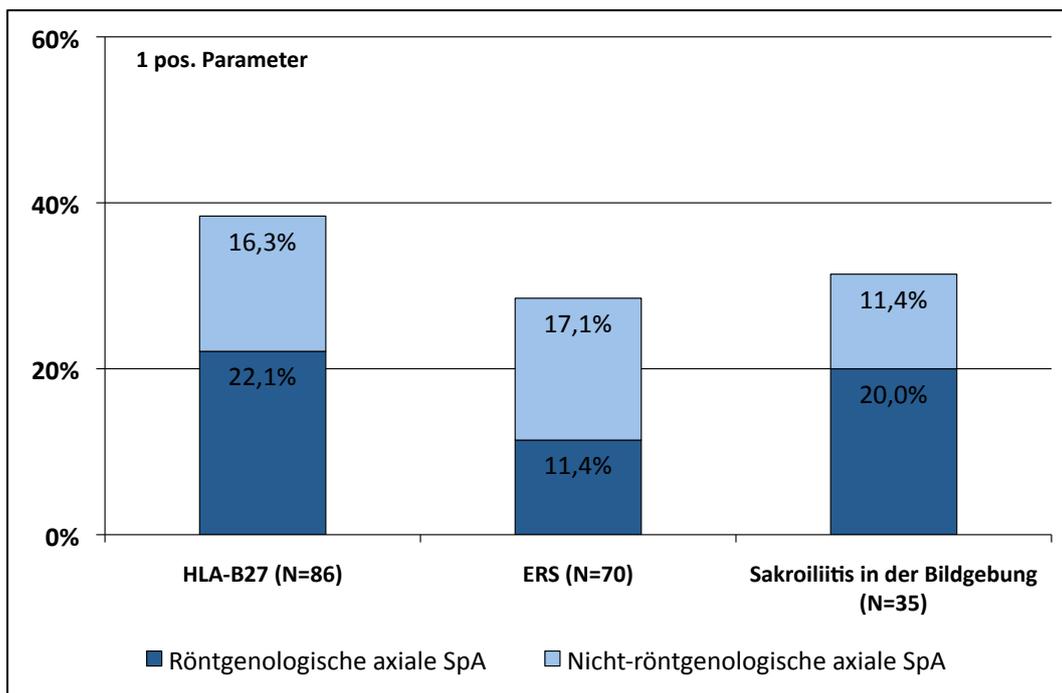
3.3.2 Überweisungsparameter

Singuläre Überweisungsparameter

191 Fälle stellten sich mit nur einem vorhandenen Überweisungsgrund in der Sprechstunde vor. Hierbei war HLA-B27 der am zahlreichsten angeführte singuläre Überweisungsparameter (N=86), der bei 33 Patienten (38,4%) zur späteren Diagnose einer axialen SpA führte.

Bei 20 von 70 Fällen (28,6%) mit ERS und bei elf von 35 Fällen (31,4%) mit Hinweisen/Verdacht auf eine Sakroiliitis in der Bildgebung als jeweils einzigem Überweisungsparameter konnte ebenfalls die Diagnose einer axialen SpA gesichert werden (siehe Abb. 5).

Abb. 5: Diagnoserate der axialen Spondyloarthritis in Abhängigkeit singulärer Überweisungsparameter (N=191)



Kombinationen von Überweisungsparametern

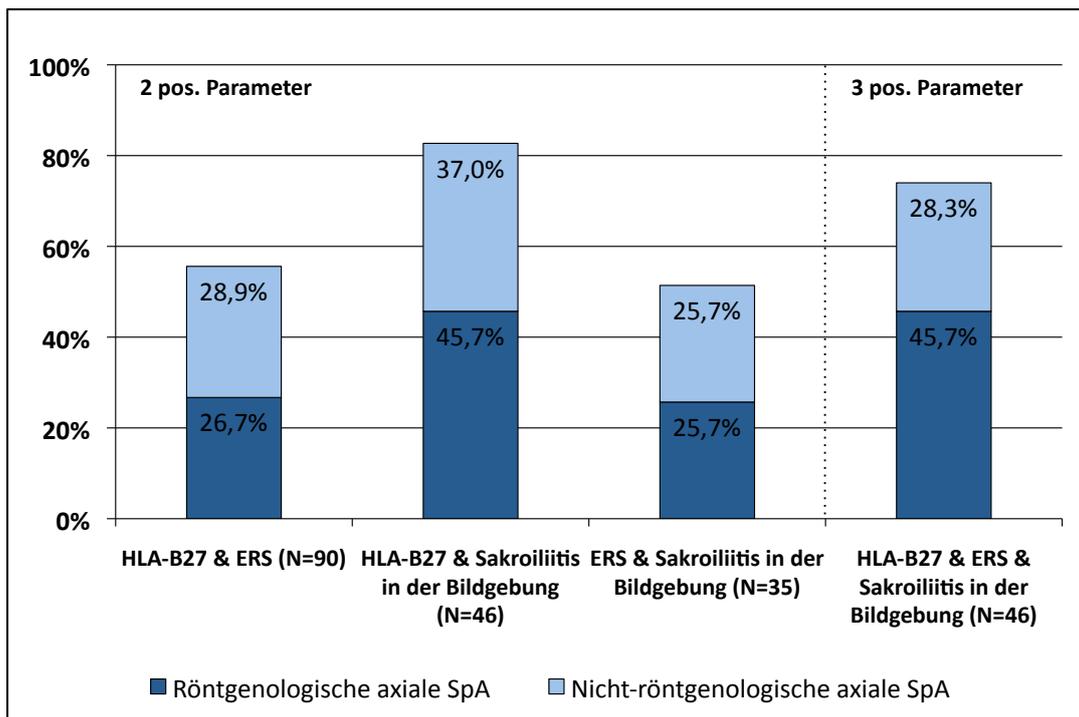
Verschiedene Kombinationen aus mehreren positiven Überweisungsparametern wiesen eine hohe Rate an Patienten mit neu diagnostizierter axialer SpA auf. Die Kombination aus den Parametern HLA-

B27 und Hinweise/Verdacht auf Sakroiliitis in der Bildgebung führte in 82,7% der Fälle (N=46) zur Diagnosestellung einer axialen SpA.

Weitere 90 Patienten wurden aufgrund des Vorhandenseins der Screening-Parameter HLA-B27 und ERS überwiesen. Von diesen konnte in 50 Fällen die Diagnose einer axialen SpA bestätigt werden, was in einer Diagnoserate von 55,6% resultierte.

35 Patienten wurden mit der Kombination aus ERS/Sakroiliitis in der Bildgebung und 46 Patienten mit der Kombination aus allen drei in dieser Arbeit untersuchten Parametern überwiesen. Die Diagnoseraten einer jeden denkbaren Parameterkombination ist in Abb. 6 aufgezeigt.

Abb. 6: Diagnoserate der axialen Spondyloarthritis in Abhängigkeit verschiedener Kombinationen von Überweisungsparametern (N=217)



Fakultativ angegebene Überweisungsparameter

Bei lediglich 18 Patienten wurden durch die zuweisenden Orthopäden und Hausärzte zusätzliche Angaben zu weiteren, nicht durch das Studiendesign vorgegebenen Überweisungsgründen gemacht.

Eine positive Familienanamnese für eine axiale Spondyloarthritis wurde bei vier Fällen angegeben, von denen bei zwei Patienten die spätere Diagnose einer axialen SpA gestellt werden konnte. Darüber hinaus war bei jenen zwei Patienten der Parameter ERS positiv.

Auch das Vorhandensein einer CED wurde bei vier Patienten als zusätzlicher Überweisungsparameter dokumentiert. Die Diagnose axiale SpA wurde bei drei von diesen vier Fällen in Rahmen der Sprechstunde gesichert. Gleichzeitig war bei jedem dieser drei Fälle HLA-B27 als Überweisungsgrund angeführt, bei zweien ferner noch ERS und bei einem Patienten bestand daneben der Verdacht auf eine Sakroiliitis in der Bildgebung.

Eine Uveitis anterior wurde bei weiteren vier Fällen als Parameter für die Überweisung angegeben. Bei drei dieser Patienten waren zugleich die Überweisungsparameter HLA-B27 sowie ERS vorhanden und es konnte die Diagnose einer axialen SpA später gestellt werden.

Weitere fakultativ genannte Überweisungsparameter waren laborchemisch erhöhte Entzündungswerte (N=3) und das Vorhandensein von rezidivierenden Arthralgien (N=3).

Übereinstimmung der Überweisungsparameter mit der Experteneinschätzung

Bei 241 Fällen wurde durch den Zuweiser ERS als Überweisungsgrund angegeben. Die Einschätzung des rheumatologischen Experten in der Sprechstunde stimmte in 77,2% dieser Fälle mit der Einschätzung des Zuweisers überein, in 10,0% der Fälle bestand eine Unsicherheit und bei 12,9% der Patienten sah der Experte keinen Anhalt für das Vorliegen von ERS.

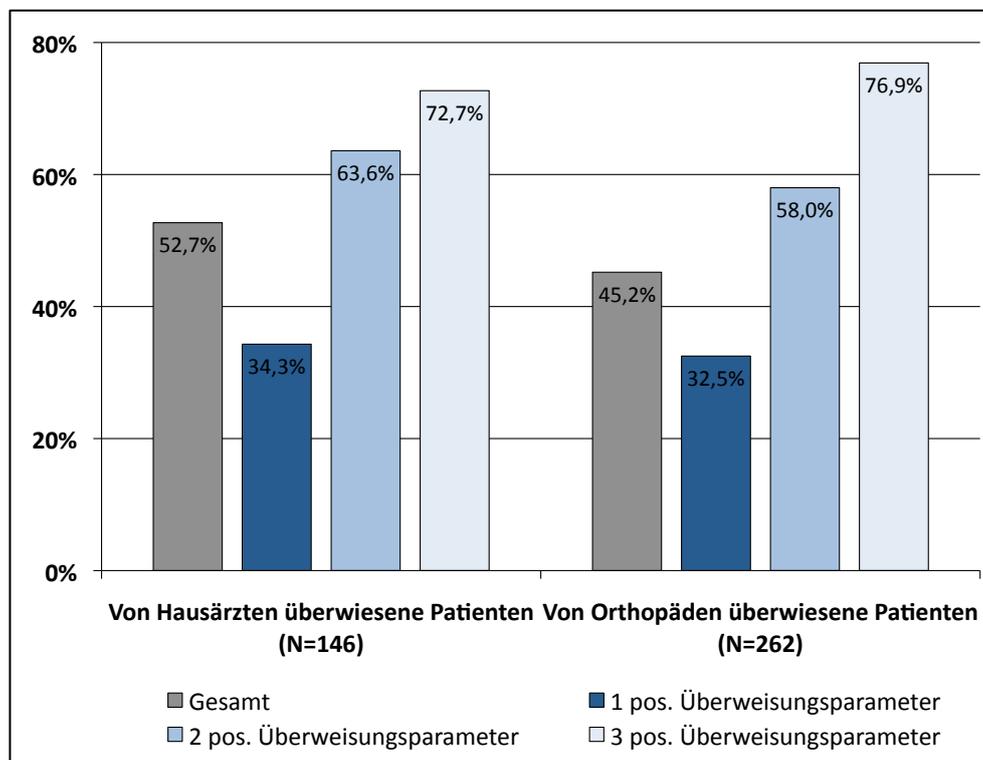
Definitive Zeichen einer Sakroiliitis in der Bildgebung konnten lediglich in 58,6% der 162 Fälle, bei denen der Zuweiser den Verdacht einer Sakroiliitis äußerte, durch die rheumatologisch-radiologische Expertengruppe am CBF bestätigt werden.

3.3.3 Subgruppenanalyse der Überweisungsstrategie bei Hausärzten und Orthopäden

Von den 262 Patienten, die durch Orthopäden überwiesen wurden, konnte bei 138 Patienten (52,7%) die Diagnose einer axialen SpA gestellt werden (75 Patienten mit röntgenologischer axialer SpA, 63 mit nicht-röntgenologischer axialer SpA). Im Gegensatz dazu war die Diagnoserate einer axialen SpA bei von Hausärzten überwiesenen Fällen mit 66 von insgesamt 146 Patienten (45,2%) etwas geringer (30 Patienten mit röntgenologischer axialer SpA, 36 mit nicht-röntgenologischer axialer SpA). Dieser Unterschied war jedoch mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,15$ statistisch nicht signifikant.

Auch die Diagnoseraten einer axialen SpA in Abhängigkeit der Anzahl positiver Überweisungsparameter zeigte keine wesentlichen Unterschiede bei von Hausärzten, bzw. von Orthopäden überwiesenen Patienten (Abb. 7).

Abb. 7: Diagnoseraten der axialen Spondyloarthritis in Abhängigkeit der Anzahl positiver Überweisungsparameter bei von Hausärzten und Orthopäden überwiesenen Patienten (N=408)

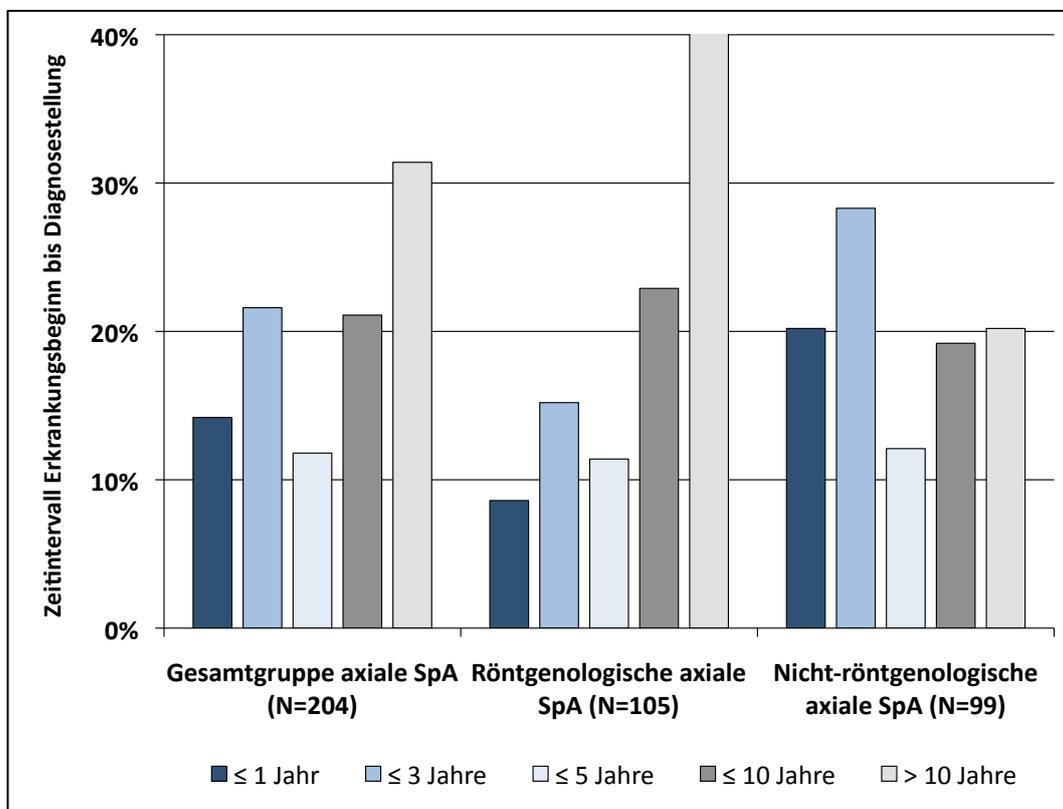


Die Zuweiser konnten in etwa gleich gut den Überweisungsparameter entzündlicher Rückenschmerz beurteilen: Die Interpretation des rheumatologischen Experten stimmte in 75,0% der Fälle mit der Einschätzung des Hausarztes überein und in 78,3% der Fälle mit der Einschätzung des Orthopäden. Bei von Hausärzten überwiesenen Patienten war der Parameter Sakroiliitis in der Bildgebung mit 39 von 146 Fällen wesentlich seltener angeführt als bei von Orthopäden überwiesenen Patienten (123 von insgesamt 262).

3.4 ZEIT ZWISCHEN DEM AUFTRETEN ERSTER SYMPTOME UND DIAGNOSESTELLUNG BEI PATIENTEN MIT AXIALER SPONDYLOARTHRITIS

Das Zeitintervall vom Auftreten erster Krankheitssymptome bis zur definitiven Diagnosestellung in der Sprechstunde betrug in der Gesamtgruppe der 204 Patienten mit axialer SpA im Median 5,0 Jahre (1,5 - 10,0). Patienten mit Diagnose einer röntgenologischen axialen SpA präsentierten sich mit einer signifikant höheren Erkrankungsdauer von im Median 7,0 Jahren (3,0 - 15,0) im Vergleich zu einer medianen Erkrankungsdauer von 3,0 Jahren (1,0 - 7,0) bei Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer SpA ($p < 0,001$). Abb. 8 zeigt die ordinalskalierte Verteilung dieses Zeitintervalls für die Gesamtgruppe der Patienten mit neu diagnostizierter axialer SpA aufgeteilt nach röntgenologischem und nicht-röntgenologischem Krankheitsstadium.

Abb. 8: Ordinalskalierte Verteilung des Zeitintervalls zwischen Erkrankungsbeginn und Diagnosestellung bei Patienten mit Diagnose einer axialen Spondyloarthritis (N=204)



3.5 VERGLEICH DEMOGRAPHISCHER UND KLINISCHER DATEN ZWISCHEN WEIBLICHEN UND MÄNNLICHEN PATIENTEN MIT AXIALER SPONDYLOARTHRITIS

Von den 204 Patienten mit neu diagnostizierter axialer SpA waren 107 (52,5%) männlich und 97 (47,5%) weiblich. Die Analyse demographischer Daten zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Subgruppen: Sowohl Männer als auch Frauen mit axialer SpA hatten eine mediane Erkrankungsdauer von 5,0 Jahren. Das Alter bei Erkrankungsbeginn betrug für männliche Probanden im Median 27,0 Jahre (22,4 - 33,3) und für weibliche Probanden 26,7 Jahre (21,2 - 34,2), das mediane Alter bei Studieneinschluss 34,8 Jahre (26,6 - 41,9), bzw. 35,2 Jahre (27,0 - 41,6) bei weiblichen Patienten. Der Vergleich wichtiger klinischer Parameter erbrachte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Vergleich klinischer Parameter zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit neu diagnostizierter axialer Spondyloarthritis (N=204)

	Männer (N=107)	Frauen (N=97)
HLA-B27	88,8%	84,5% #
Entzündlicher Rückenschmerz	83,2%	87,6% #
Extraspinale SpA-Manifestationen	48,6%	61,5% #
Gutes Ansprechen auf NSAR	72,1%	69,7% #
Laborchemisch erhöhte Entzündungsparameter	55,7%	56,8% #
BASDAI*	4,0 (2,4 – 5,2)	4,0 (2,6 – 5,8) #
BASFI*	2,8 (1,0 – 4,1)	2,8 (1,3 – 4,9) #

*Median (unteres – oberes Quartil)
Unterschied nicht signifikant (p > 0,05)

Das Auftreten extraspinaler SpA-Manifestationen zeigte im Vergleich männlicher zu weiblicher Probanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, lediglich das Vorhandensein einer positiven Familienanamnese für SpA war bei Frauen mit 27,8% der Fälle im Vergleich zu 13,1% bei männlichen Fällen häufiger (p=0,014).

57 der 107 männlichen Patienten (53,3%) wurden als röntgenologische axiale SpA klassifiziert und 50 (46,7%) als nicht-röntgenologische axiale SpA. Bei den weiblichen Patienten hingegen konnte die Diagnose einer röntgenologischen axialen SpA bei 48 von 97 Fällen (49,5%), die Diagnose einer nicht-röntgenologischen axialen SpA bei 49 Patienten (50,5%) gestellt werden. Somit betrug das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich in der Gruppe von Patienten mit röntgenologischer axialer SpA 6:5 und in der Gruppe von Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer SpA nahezu 1:1.

3.6 DIAGNOSTISCHER BEITRAG DER MAGNET-RESONANZ-TOMOGRAPHIE

Eine kernspintomographische Untersuchung erfolgte bei 272 von den insgesamt 408 überwiesenen Patienten. Dabei wurde die Region der SIG in 156 Fällen, die der Wirbelsäule in 34 Fällen und die Region von SIG und Wirbelsäule in 82 Fällen untersucht.

85,5% der 131 Patienten mit neu diagnostizierter axialer SpA und durchgeführter MRT zeigten akut entzündliche Veränderungen der SIG. Im Gegensatz dazu konnte eine akute Entzündung der SIG lediglich bei 26,9% der Patienten mit dem Verdacht einer axialen SpA (N=26) und nur bei 3,7% der Patienten mit Diagnose Non-SpA (N=81) mittels MRT nachgewiesen werden. Der Nachweis chronisch-struktureller Veränderungen der SIG gelang durch MRT-Diagnostik in 64,1% der Fälle mit axialer SpA, wobei Patienten mit röntgenologischer axialer SpA wesentlich häufiger von diesen Veränderungen betroffen waren als Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer SpA (86,8% vs. 48,7%, $p < 0,001$). Zeichen einer chronischen Entzündung konnten bei 26,9% der Patienten mit dem Verdacht einer axialen SpA und bei 4,9% der Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerz in der MRT der SIG nachgewiesen werden. Die sich hieraus ergebenden Werte für Sensitivität und Spezifität der MRT-Diagnostik sind in Tab. 6 verzeichnet.

Eine MRT der Wirbelsäule wurde insgesamt seltener durchgeführt. Eine akut entzündliche Läsion der Wirbelsäule konnte bei 19 von 51 Patienten mit neu diagnostizierter axialer SpA (37,3%) nachgewiesen werden. Kein Patient der Diagnosegruppen Verdacht auf axiale SpA und Non-SpA zeigte akut entzündliche Veränderungen in der MRT der Wirbelsäule. Der Nachweis chronisch-entzündlicher Veränderungen der Wirbelsäule gelang bei 16 Patienten mit axialer SpA (27,4%), bei fünf von 58 Patienten der Gruppe Non-SpA (8,6%) und bei keinem der sieben Patienten mit Verdacht einer axialen SpA.

Neben einer akuten Entzündung der SIG konnten bei 15 Patienten gleichzeitig auch akut entzündliche Veränderungen der Wirbelsäule mittels MRT nachgewiesen werden. Bei jedem dieser Patienten konnte die Diagnose einer axialen SpA gestellt werden (sieben im röntgenologischen, acht im nicht-röntgenologischen Stadium).

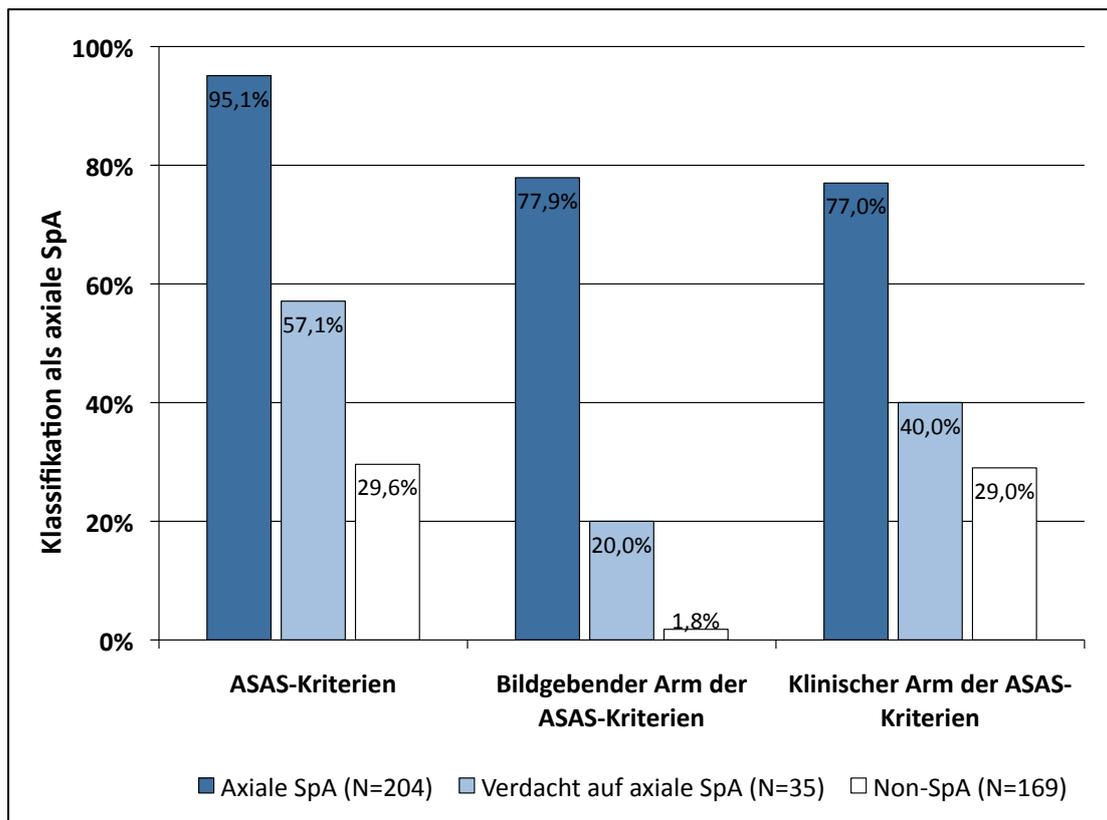
Tab. 6: Sensitivität und Spezifität der Magnet-Resonanz-Tomographie der Sakroiliakgelenke und der Wirbelsäule

	MRT der Sakroiliakgelenke	Sensitivität (95%-Konfidenzintervall)	Spezifität (95%-Konfidenzintervall)
I	Akut entzündliche Veränderungen		
	Gesamtgruppe axiale SpA	85,5% (78,5% - 90,5%)	96,3% (89,7% - 98,7%)
	• Röntgenologische axiale SpA	84,9% (73,0% - 92,2%)	
	• Nicht-Röntgenologische axiale SpA	85,9% (76,5% - 92,0%)	
II	Chron.-strukturelle Veränderungen		
	Gesamtgruppe axiale SpA	64,1% (55,6% - 71,8%)	95,1% (88,0% - 98,1%)
	• Röntgenologische axiale SpA	86,8% (75,2% - 93,5%)	
	• Nicht-Röntgenologische axiale SpA	48,7% (38,0% - 59,6%)	
	MRT der Wirbelsäule		
III	Akut entzündliche Veränderungen		
	Gesamtgruppe axiale SpA	37,3% (25,3% - 51,0%)	100%
	• Röntgenologische axiale SpA	45,5% (26,9% - 65,3%)	
	• Nicht-Röntgenologische axiale SpA	31,0% (17,3% - 49,2%)	
IV	Chron.-strukturelle Veränderungen		
	Gesamtgruppe axiale SpA	27,5% (17,1% - 41,0%)	91,4% (81,4% - 96,3%)
	• Röntgenologische axiale SpA	27,3% (13,2% - 48,2%)	
	• Nicht-Röntgenologische axiale SpA	27,6% (14,7% - 45,7%)	

3.7 EVALUATION DER ASAS-KLASSIFIKATIONSKRITERIEN

Die ASAS-Klassifikationskriterien für axiale SpA wurden von insgesamt 264 Patienten der Studienpopulation erfüllt (64,7%). 194 von 204 Patienten mit Diagnose einer axialen SpA (95,1%) wurden durch die ASAS-Kriterien richtig-positiv klassifiziert. Der Großteil dieser Patienten wurde über den bildgebenden Arm als axiale SpA klassifiziert (N=159, 77,9%). 35 der Patienten mit Diagnose einer axialen SpA (17,2%) wurden über den klinischen Arm richtig klassifiziert. Abb. 9 zeigt die Klassifikationsraten der ASAS-Kriterien für alle Diagnosegruppen und bildet zusätzlich die Klassifikationsraten beider Klassifikationsarme unabhängig voneinander ab.

Abb. 9: Klassifikationsrate der ASAS-Kriterien und deren Klassifikationsarme nach Diagnosegruppen (N=408).



Patienten der Kontrollgruppe Non-SpA-Rückenschmerz wurden in 70,4% der 169 Fälle richtig-negativ klassifiziert. Daraus resultierte eine Sensitivität von

95,1% und eine Spezifität von 70,4% der ASAS-Klassifikationskriterien für axiale SpA in dieser Arbeit (siehe Tab. 7). Patienten der Diagnosegruppe Verdacht auf axiale SpA wurden in 57,1% der 35 Fälle durch die ASAS-Kriterien als axiale SpA klassifiziert, sieben Fälle über den bildgebenden Arm und 13 Fälle über den klinischen Arm der ASAS-Kriterien.

3.7.1 Falsch-negativ klassifizierte Patienten

Zwei Patientinnen mit röntgenologischer axialer SpA wurden falsch-negativ klassifiziert: Bei beiden HLA-B27-negativen Patientinnen konnten zwar eindeutige Zeichen einer Sakroiliitis im Röntgenbild (beidseitig Grad 3, bzw. beidseitig Grad 2) und sowohl in der MRT der SIG als auch der Wirbelsäule akut-entzündliche und chronisch-strukturelle Veränderungen nachgewiesen werden, allerdings ließen sich bei beiden keine anderen typischen SpA-Parameter zum Zeitpunkt des Einschlusses eruieren. Somit war bei beiden Fällen weder der bildgebende Arm, noch der klinische Arm der ASAS-Kriterien erfüllt.

Acht Patienten der Gruppe nicht-röntgenologische axiale SpA erfüllten die ASAS-Kriterien nicht. Drei dieser Patienten gingen über den bildgebenden Arm der Klassifikation verloren: Sie zeigten akut-entzündliche Veränderungen der SIG in der MRT-Diagnostik, jedoch konnten keine weiteren SpA-typischen Parameter nachgewiesen werden. Fünf Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer SpA hatten einen unauffälligen Befund der SIG in der Bildgebung und gingen über den klinischen Arm der ASAS-Kriterien verloren: Drei Patienten waren zwar positiv für HLA-B27, jedoch war ERS der einzige zusätzliche SpA-Parameter bei diesen Patienten. Neben der negativen Bildgebung waren zwei weitere Patienten negativ für HLA-B27, hatten allerdings drei (ERS, gutes Ansprechen auf NSAR, erhöhtes CrP), bzw. fünf vorhandene SpA-typische Parameter (ERS, Enthesitis, Daktylitis, positive Familienanamnese für SpA, erhöhtes CrP).

3.7.2 Falsch-positiv klassifizierte Patienten

50 Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerz (29,6%) erfüllten die ASAS-Kriterien. Drei dieser Patienten wurden über den bildgebenden Arm als axiale SpA klassifiziert: Eine HLA-B27-positive Patientin wies neben akut-entzündlichen Veränderungen der SIG in der MRT drei weitere SpA-typische Parameter (erhöhtes CrP, Enthesitis, Daktylitis) auf. Trotz dieser eigentlich eindeutig auf eine axiale SpA hinweisenden Befunde konnten ihre Beschwerden bei bekanntem Mammakarzinom in der Vorgeschichte am ehesten auf eine Rezidivmetastasierung zurückgeführt werden, jedoch war das gleichzeitige Vorliegen zweier Krankheitsentitäten bei dieser Patientin nicht ausgeschlossen. Eine weitere, in diesem Fall HLA-B27-negative Patientin präsentierte neben einem positiven MRT-Befund der SIG ERS-Symptome, ansonsten aber keine weiteren SpA-typischen Parameter. Nach intensiver Abklärung weiterer Beschwerden konnte die Diagnose einer Kollagenose bei dieser Patientin gesichert werden. Darüber hinaus erfolgte die falsch-positive Klassifikation über den bildgebenden Arm auch bei einem HLA-B27-positiven Patienten mit Zeichen einer akuten Sakroiliitis in der MRT und drei SpA-typischen Parametern (ERS, gutes Ansprechen auf NSAR erhöhtes CrP).

47 Non-SpA-Patienten wurden über den klinischen Arm falsch-positiv klassifiziert. Sichere Zeichen einer Sakroiliitis im Röntgen oder in der MRT konnten bei keinem dieser Patienten nachgewiesen werden. Alle 47 Fälle waren positiv für HLA-B27 und hatten mindestens zwei weitere SpA-typische Parameter: Bei 29 dieser Patienten waren genau zwei, bei zehn Patienten drei, bei sechs Patienten vier und bei zwei Patienten insgesamt fünf SpA-typische Parameter vorhanden. Laut den diagnosestellenden Sprechstundenärzten waren bei den meisten Patienten dieser Subgruppe degenerative Wirbelsäulenerkrankungen für die zur Vorstellung führenden Rückenschmerzen verantwortlich.

3.7.3 Vergleich mit Amor- und ESSG-Kriterien

Die Amor-Klassifikationskriterien waren in 231 der insgesamt 408 (56,6%) erhobenen Fälle erfüllt, die ESSG-Kriterien in 232 Fällen (56,9%). Die in dieser Arbeit ermittelten Werte der Sensitivität und Spezifität beider Klassifikationsmethoden sind in Tab. 7 wiedergegeben.

Tab. 7: Sensitivität und Spezifität der ASAS-, Amor- und ESSG-Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis (N=408)

	Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis	Sensitivität (95%-Konfidenzintervall)	Spezifität (95%-Konfidenzintervall)
I	ASAS	95,1% (91,2% - 97,3%)	70,4% (63,1% - 76,8%)
	• Bildgebender Arm	78,0% (71,8% - 83,1%)	98,2% (94,9% - 99,4%)
	• Klinischer Arm	77,0% (70,7% - 82,2%)	71,0% (63,8% - 77,3%)
II	Amor im Original	80,4% (74,4% - 85,3%)	71,0% (63,8% - 77,3%)
	• Modifikation (MRT berücksichtigt)	93,1% (88,8% - 95,9%)	71,0% (63,8% - 77,3%)
III	ESSG im Original	76,5% (70,2% - 81,8%)	65,1% (57,6% - 71,9%)
	• Modifikation (MRT berücksichtigt)	85,3% (79,8% - 89,5%)	64,5% (57,0% - 71,3%)

Zum besseren Vergleich mit den ASAS-Klassifikationskriterien, wurden sowohl Amor- als auch ESSG-Kriterien um den Parameter akut-entzündliche Veränderungen in der MRT der SIG erweitert. Bei den Amor-Kriterien werden zur Klassifikation eines Patienten Punktwerte verschiedener Unterkriterien aufsummiert. Die Modifikation der Amor-Kriterien in dieser Arbeit bestand darin, bei fehlender röntgenologischer Sakroiliitis aber gleichzeitigem Nachweis einer akuten Sakroiliitis in der MRT trotzdem drei Punkte für das Unterkriterium Bildgebung zu vergeben. Die so modifizierten Amor-Kriterien wiesen eine höhere Sensitivität für axiale SpA auf als die Original-Kriterien (93,1% vs. 80,4%). Die Spezifität von 71,0% änderte sich durch die Modifikation nicht.

Die ESSG-Kriterien im Original zeigten eine Sensitivität von 76,5% bei einer Spezifität von 65,1%. Unter Einbeziehung des MRT-Befundes der SIG konnte durch diese Modifikation eine deutlich höhere Sensitivität von 85,3% erreicht

werden, die Spezifität hingegen änderte sich im Vergleich zu den Original-Kriterien nahezu nicht und betrug 64,5%.

Die ASAS-Kriterien wiesen in dieser Arbeit mit 95,1% die höchste Sensitivität unter den verschiedenen Klassifikationsmodellen auf, ihre Spezifität von 70,4% war vergleichbar mit der Spezifität der Amor-Kriterien und höher als die Spezifität der ESSG-Kriterien (65,1%, bzw. nach Modifikation 64,5%). Der bildgebende Arm der ASAS-Kriterien allein erzielte eine exzellente Spezifität von 98,2%. Gleichzeitig war er mit 78,0% ähnlich sensitiv wie die Amor-Kriterien im Original und ungefähr so sensitiv wie der klinische Arm der ASAS-Kriterien, der jedoch eine geringere Spezifität von nur 71,0% zeigte.

4 DISKUSSION

4.1 FRÜHDIAGNOSE AXIALER SPONDYLOARTHRITIDEN DURCH EFFEKTIVES SCREENING

Derzeit existieren keine etablierten Screeningverfahren zur Früherkennung von Patienten mit axialer SpA. Hieraus resultiert eine erhebliche diagnostische Verzögerung von fünf bis zehn Jahren mit dementsprechend ineffektiven Behandlungsmaßnahmen [31, 41, 47]. Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit war die erstmalige Anwendung und Evaluation einer neu vorgeschlagenen Screening-Strategie zur Identifikation von Patienten mit axialer SpA in der großen Gruppe von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen [64]. In dieser heterogenen Gruppe haben Patienten mit axialer SpA lediglich einen Anteil von 5% [70]. Daher war es eine wichtige Aufgabe, jenen Anteil von Patienten durch effektive Vorselektion aus dem Patientenkollektiv von Hausärzten und niedergelassenen Orthopäden herauszufiltern, um so dem spezialisierten Rheumatologen ein homogeneres Kollektiv aus Patienten mit dem sehr wahrscheinlichen Vorliegen einer axialen SpA zuzuführen. Dies gelang einerseits durch Fokussierung auf Patienten mit Rückenschmerzen von einer Dauer mehr als drei Monaten (im Gegensatz zu Patienten mit akutem Rückenschmerz) und andererseits durch Beschränkung auf Patienten mit einem Auftreten erster Krankheitssymptome vor dem 45. Lebensjahr, beides für axiale SpA typische Parameter [31].

Es konnte gezeigt werden, dass dieses Vorgehen und die Verwendung zusätzlicher einfacher Screening-Parameter (HLA-B27, entzündlicher Rückenschmerz, Sakroiliitis in der Bildgebung) bei jedem zweiten der insgesamt 408 überwiesenen Patienten zur Diagnosestellung einer axialen SpA durch den betreuenden Rheumatologen führte. Dabei korrelierte die Diagnoserate einer axialen SpA stark mit der Anzahl der positiven Überweisungsparameter. Bei lediglich einem positiven Überweisungsparameter

konnte die Diagnose einer axialen SpA bei etwa jedem dritten überwiesenen Patienten gestellt werden. Waren zwei, bzw. drei der Überweisungsparameter vorhanden, so konnte die Diagnose einer axialen SpA in 60-80% der überwiesenen Fälle gestellt werden. Daraus könnte geschlossen werden, dass eine Überweisung zum spezialisierten Rheumatologen erst bei Vorliegen von mindestens zwei positiven Überweisungsparametern erfolgen sollte, jedoch würde dann ein großer Anteil von Patienten mit axialer SpA dem Screening verloren gehen. Daher scheint die Empfehlung zur Überweisung auch bei Vorliegen nur eines singulären Überweisungsparameters im Sinne eines effektiven Screenings in der Tat sinnvoll. Insgesamt entsprechen die gefundenen Ergebnisse in der Tendenz den im Vorfeld angestellten Wahrscheinlichkeitsberechnungen, auf denen die hier verwendete Screening-Strategie beruht [64]. Mit einer genauen Übereinstimmung der Diagnoseraten war aufgrund des stark selektionierten Patientenkollektives auch nicht zu rechnen. Insbesondere die singulären Überweisungsparameter zeigten höhere Diagnoseraten als zunächst nach den theoretischen Vorüberlegungen erwartet werden konnte (Tab. 8).

Tab. 8: Gegenüberstellung der aus theoretischen Vorüberlegungen zu erwartenden Diagnoseraten mit den in dieser Arbeit beobachteten Diagnoseraten einer axialen SpA

	Überweisungsparameter	Theoretische Krankheitswahrscheinlichkeit	In dieser Arbeit beobachtete Diagnoserate
I	HLA-B27	32,1%	38,4%
II	ERS	13,6%	28,6%
III	HLA-B27 & ERS	58,7%	55,6%

HLA-B27 war in der vorliegenden Untersuchung der am häufigsten genannte Überweisungsparameter und zeigte die höchste Diagnoserate einer axialen SpA. Aufgrund der einfachen Anwendbarkeit und Interpretation bei gleichzeitig

hoher Sensitivität und Spezifität scheint HLA-B27 hervorragend zum Screening auf axiale SpA geeignet zu sein [17, 21, 62]. Darüber hinaus ist es ein wichtiger Prognosefaktor axialer SpA [56, 71]. Weiterhin sind die Kosten der HLA-Typisierung von ca. 40 € unter Berücksichtigung der nur einmalig notwendigen Bestimmung als kosteneffektiv anzusehen. Es muss jedoch an dieser Stelle betont werden, dass ein alleiniger positiver HLA-B27-Befund zur Diagnosestellung einer axialen SpA nicht ausreichend ist. Vielmehr bedarf es einer Kombination aus mehreren klinischen, laborchemischen und bildgebenden Parametern, um die Diagnose zu sichern [51].

Entzündlicher Rückenschmerz (ERS) wurde ebenfalls häufig als Überweisungsgrund angegeben. Zu Screeningzwecken ist er aufgrund der kostengünstigen Erfassung ein attraktiver Parameter, da ERS das Leitsymptom axialer SpA darstellt [22, 28, 51]. Es ist jedoch zu beachten, dass ERS ein untersucherabhängiger Parameter ist, und zusätzlich kann bei ca. einem Drittel aller Patienten nicht sicher bestimmt werden, ob ERS tatsächlich vorliegt [53]. Deshalb erfordert die korrekte Erfassung eine gewisse klinische Erfahrung, die nicht unbedingt von den zuweisenden Ärzten der Primärversorgung erwartet werden kann. Trotzdem bestätigte in der vorliegenden Arbeit der rheumatologische Experte die Einschätzung des Zuweisers hinsichtlich des Vorliegens von ERS in über 75% der Fälle (sowohl bei Hausärzten als auch bei niedergelassenen Orthopäden). Grundlage dieser hohen Übereinstimmung ist möglicherweise eine kurze und einfache Erläuterung des Symptoms ERS, die jedem Zuweiser zusammen mit den Studienunterlagen überlassen wurde. Es existieren verschiedene klinische Kriterien für den Parameter ERS [23, 55, 67]. Keines dieser ERS-Kriterien hat sich bislang als überlegen erwiesen, die Angaben zu Sensitivität und Spezifität für axiale SpA liegen je nach Untersuchung bei bis zu 80% [22, 35, 38, 51, 55, 78]. Der Einfachheit halber wurden in dieser Arbeit keine Vorgaben zur strikten Anwendung eines bestimmten der verschiedenen ERS-Kriteriensets durch das Studiendesign gemacht, vielmehr sollte jeder Untersucher auf Grundlage seiner Experteneinschätzung den Parameter ERS global beurteilen. Letztendlich ist

bei diesem Vorgehen eine unbewusste Verwendung von ERS-Kriterien jedoch nicht ausgeschlossen.

Ein großer Anteil der hier untersuchten Patienten wurde aufgrund des Verdachts einer Sakroiliitis in der Bildgebung zur weiteren Abklärung überwiesen. Bei etwa jedem zweiten bis dritten dieser Fälle bestätigte sich die Diagnose einer axialen SpA. Somit ist der Verdacht einer Sakroiliitis in der Bildgebung ein wichtiger Screening-Parameter. Allerdings muss einschränkend bemerkt werden, dass das primäre Anfertigen von Aufnahmen der SIG mittels MRT oder Röntgen aus Kostengründen und aus Gründen des Strahlenschutzes zum Screening auf axiale SpA nicht empfohlen wird [64].

Verschiedene andere, in dieser Arbeit jedoch nicht untersuchte Parameter kommen für ein Screening auf axiale SpA mittels Überweisungsstrategie prinzipiell ebenfalls in Frage. Ein gutes Ansprechen auf eine volle Dosis NSAR innerhalb von 48 Stunden hat eine ähnlich hohe Sensitivität für axiale SpA wie z.B. der Parameter ERS [64]. Allerdings müsste der zuweisende Arzt vor Überweisung erst eine volle Dosis NSAR verschreiben und eine gewisse Zeit abwarten. Darüber hinaus haben Patienten mit axialer SpA, die kein gutes Ansprechen auf NSAR zeigen, möglicherweise eine schlechtere Prognose und sollten deshalb unbedingt vom Spezialisten betreut werden [2]. Eine positive Familienanamnese für axiale SpA ist ein weiterer potentieller Überweisungsparameter, der bei lediglich vier Patienten dieser Arbeit zusätzlich angegeben wurde. Zusammen mit laborchemisch erhöhten Entzündungswerten (BSG, CrP), einer Uveitis oder einer peripheren Arthritis sind diese Parameter aufgrund ihrer sehr niedrigen Sensitivität für axiale SpA zum Screening eher ungeeignet [64].

Die dringliche Notwendigkeit für Frühdiagnosemaßnahmen wird bei der Analyse des Intervalls vom Beginn erster krankheitsspezifischer Symptome bis zur Diagnosestellung evident. Für die Gesamtgruppe der Patienten mit axialer SpA betrug die Symptombdauer bis zur Diagnosestellung im Median fünf Jahre. Insbesondere bei Patienten mit röntgenologischer axialer SpA wird der lange

Leidensweg von im Median sieben Jahren bis zu einer definitiven Diagnosestellung deutlich. Ein Viertel der Patienten dieser Gruppe präsentierte sich sogar mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 15 Jahren. Doch auch Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer SpA zeigten eine nicht zu akzeptierende Symptombdauer von im Median drei Jahren.

Patienten mit chronischen Rückenschmerzen stellen sich in Deutschland zur initialen Abklärung ihrer Beschwerden in der Regel bei niedergelassenen Orthopäden vor. Dies bestätigte sich auch in dieser Arbeit. Die Mehrheit der gesamten Studienpopulation wurde durch Orthopäden überwiesen. Weiterhin war die Bereitschaft zur Teilnahme an der Untersuchung bei Orthopäden größer als bei Hausärzten. Von den ursprünglich 400 angeschriebenen Orthopäden partizipierten 123 (30,8%). Im Gegensatz dazu erklärten sich lediglich 134 der insgesamt 2200 angeschriebenen Hausärzte (6,1%) zur Teilnahme bereit. Über die Gründe hierfür kann allenfalls spekuliert werden. Trotzdem unterschied sich die Diagnoserate axialer SpA bei von Orthopäden überwiesenen Patienten im Vergleich zu den von Hausärzten überwiesenen Patienten nur sehr geringfügig. Somit kann die in dieser Arbeit untersuchte Überweisungsstrategie sowohl in der orthopädischen wie in der hausärztlichen Versorgung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen zu einem effektiven Screening auf axiale SpA angewendet werden.

4.1.1 Das frühe Krankheitsstadium axialer Spondyloarthritiden

Bemerkenswerterweise konnte bei ungefähr der Hälfte der neu diagnostizierten Fälle mit axialer SpA (99 von 204 Patienten) ein Frühstadium der Erkrankung (nicht-röntgenologische axiale SpA) diagnostiziert werden. Dies unterstreicht die klinische Relevanz des neuen Konzepts axialer SpA nach SIEPER und RUDWALEIT unter Annahme eines Krankheitskontinuums axialer SpA [51, 53]. Weitere Unterstützung findet dieses Konzept durch den Vergleich klinischer und demographischer Daten von Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer SpA und Patienten, die eindeutige Röntgenveränderungen im Sinne der

modifizierten New York Kriterien (röntgenologische axiale SpA) aufwiesen [77]. Ähnliche Häufigkeiten von männlichem Geschlecht (50,5% vs. 54,3%), Positivität für HLA-B27 (83,8% vs. 89,5%), Vorhandensein von entzündlichem Rückenschmerz (83,8% vs. 86,7%) oder extraspinalen SpA-Manifestationen (56,6% vs. 52,9%) bestätigen, dass es sich bei beiden Patientengruppen um das gleiche Krankheitsbild handelt, einziger Unterschied ist der Zeitpunkt der Diagnosestellung im Krankheitsverlauf. Auch das mediane Alter bei Erkrankungsbeginn (27,4 vs. 27,0 Jahre) unterschied nicht zwischen diesen beiden Gruppen. Die Krankheitsaktivität von Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer SpA lag, gemessen am BASDAI, sogar etwas höher als bei Patienten mit röntgenologischer axialer SpA. Als Ausdruck der kürzeren Erkrankungsdauer und folglich geringer ausgeprägten chronischen Veränderungen war hingegen die erkrankungsbedingte Funktionseinschränkung (BASFI) bei Patienten im frühen Krankheitsstadium niedriger.

Diese Daten sind im Wesentlichen konsistent mit den Ergebnissen einer kürzlich veröffentlichten Längsschnittsstudie (German Spondyloarthritis Inception Cohort, GESPIC), die erstmals beide Krankheitsstadien direkt miteinander vergleicht [56]. Lediglich der Anteil männlicher Patienten war in der GESPIC-Kohorte bei den 226 Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer SpA deutlich geringer als bei den 236 Patienten mit röntgenologischer axialer SpA (42,9% vs. 64,0%). Aus früheren Untersuchungen ist bereits bekannt, dass männliche Patienten sehr viel häufiger ausgeprägte röntgenmorphologische Veränderungen der Wirbelsäule aufweisen [34, 45, 49]. Daneben konnte nun in GESPIC zum ersten Mal die Assoziation von männlichem Geschlecht mit definitiven röntgenologischen Veränderungen der SIG nachgewiesen werden (Odds Ratio 2,5; 95%-Konfidenzintervall 1,28-4,91). Das Lebensalter beim Auftreten erster krankheitsspezifischer Symptome scheint hingegen unabhängig vom Geschlecht zu sein. Vielmehr hat der HLA-B27-Status einen Einfluss auf den Erkrankungsbeginn. So konnte in GESPIC gezeigt werden,

dass HLA-B27-positive Patienten einen signifikant früheren Erkrankungsbeginn haben als HLA-B27-negative Patienten.

4.1.2 Limitationen

Derzeit existiert kein international akzeptierter und valider Goldstandard für die Diagnose axialer SpA. Aus diesem Grund diente in dieser Arbeit die Expertenmeinung des spezialisierten Rheumatologen als Goldstandard für die Diagnose. Es ist nicht ausgeschlossen, dass hierbei ein systematischer Bias durch die unbewusste Verwendung von bereits bestehenden Klassifikationskriterien oder durch Diskussion einzelner Fälle mit anderen Experten entstanden ist. Der Prozess der Diagnosestellung war im Rahmen des Studiendesigns nicht standardisiert. Insbesondere bei unklaren Fällen wurde unter Zusammenschau aller relevanten Befunde in der Regel im Expertenteam über die Diagnose diskutiert. Eine Nachbeobachtung der Patienten mit neu diagnostizierter axialer SpA zwei bis drei Jahre nach Einschluss in diese Studie wird momentan vorbereitet. Diese Untersuchung könnte den hier verwendeten Goldstandard stützen und die Exaktheit der Diagnose überprüfen.

Das in dieser Arbeit verwendete Studiendesign lässt keine Aussagen zu Sensitivität und Spezifität der Überweisungsstrategie zu. Es ist nicht ausgeschlossen, dass Patienten mit noch undiagnostizierter axialer SpA der hier angewandten Vorselektion bei Hausärzten und niedergelassenen Orthopäden entgingen und so vorerst nicht zum spezialisierten Rheumatologen überwiesen wurden. Dies war jedoch auch nicht Ziel dieser Arbeit, vielmehr sollte die Praktikabilität und Anwendbarkeit der Überweisungsstrategie überprüft werden und die Frage beantwortet werden, ob mit Hilfe der Überweisungsstrategie ein stark selektiertes Kollektiv von Patienten mit wahrscheinlicher axialer SpA dem spezialisierten Rheumatologen zugeführt werden kann. Zur Überprüfung von Sensitivität und Spezifität der Überweisungsstrategie wäre eine breiter angelegte Untersuchung notwendig,

die auch jene Patienten untersucht, die der Vorselektion und somit der Überweisung zum Spezialisten entgehen.

Die in dieser Arbeit beobachteten Diagnoseraten von Patienten mit axialer SpA sind im Vergleich mit den im Vorfeld auf Grundlage des Bayestheorems berechneten und zu erwartenden Raten verhältnismäßig hoch (siehe Tab. 8 und [64]). Dies ist einerseits durch einen möglichen Selektionsbias zu erklären, der durch die im Rahmen der Studie intensiv auf axiale SpA aufmerksam gemachten Zuweiser entstanden sein könnte. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch und vorrangig Patienten überwiesen wurden, bei denen der behandelnde Orthopäde/Hausarzt schon länger den Verdacht einer axialen SpA hegte, sich der Diagnose aber nicht sicher war. Andererseits erfolgte die diagnostische Aufarbeitung jedes Patienten durch Fachärzte eines Zentrums, das auf axiale SpA spezialisiert ist. Im klinischen Alltag und bei breiter, bundesweiter Anwendung der Überweisungsstrategie zum Screening auf axiale SpA würden die Diagnoseraten deshalb möglicherweise geringer ausfallen.

Darüber hinaus wurden in der Kontrollgruppe der Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerz erstaunlich häufig die klinischen Parameter HLA-B27 (54,2%), entzündlicher Rückenschmerz (49,1%) und andere extraspinale SpA-Manifestationen (30,5%) beobachtet (siehe auch Tab. 4). Dies ist jedoch nicht sonderlich überraschend, da diese Parameter in Folge des Studiendesigns doch wichtige Gründe zur Überweisung waren und trotzdem bei einem großen Anteil dieser Patienten die Diagnose einer axialen SpA ausgeschlossen werden konnte.

Weiterhin kann ein Informationsbias durch die eingeschränkte Erhebung mehrerer, gleichzeitig vorliegender Diagnosen nicht ausgeschlossen werden. So wurde lediglich die Hauptdiagnose, also die Diagnose, die die führende Symptomatik am ehesten erklärte, bei der Datenerfassung berücksichtigt. Möglicherweise gingen so Patienten mit axialer SpA verloren, bei denen neben typischen Symptomen einer axialen SpA Symptome einer zweiten Krankheitsentität, z. B. einer degenerativen Erkrankung der Wirbelsäule, im

Vordergrund des Beschwerdebildes standen. Dies würde erklären, warum HLA-B27 positive Patienten mit zum Beispiel ERS und anderen SpA-Manifestationen nicht als axiale SpA im Rahmen dieser Untersuchung klassifiziert wurden.

4.1.3 Alternative Screeningprotokolle

Verschiedene Autoren haben zuletzt weitere Methoden zum Screening auf axiale SpA vorgeschlagen. HERMANN und Kollegen untersuchten in Österreich eine im Vergleich zu der in dieser Arbeit analysierten Screening-Methode ähnliche Überweisungsstrategie [37]. Dabei konzentrierten sie sich auf das Leitsymptom ERS. Im Ganzen wurden 345 kooperierende Hausärzte angehalten, Patienten jünger als 45 Jahre zur weiteren diagnostischen Abklärung in eine neu eingerichtete Spezialsprechstunde zu überweisen, sofern bei diesen Patienten die Calin-Kriterien für ERS erfüllt waren [22]. Bei insgesamt jedem dritten der 92 überwiesenen Patienten konnte so die Diagnose einer axialen SpA neu gestellt werden. Dieses Ergebnis entspricht den Daten der vorliegenden Arbeit und bestätigt den Parameter ERS als sinnvollen und effektiven Screening-Parameter. Im Vorfeld der Untersuchung von HERMANN et al. wurden die teilnehmenden Hausärzte mittels eines kurzen Informationsschreibens zur Anwendung der Calin-Kriterien fortgebildet. Hierbei wird klar, dass eine gute Kooperation zwischen Ärzten der Primärversorgung und Rheumatologen zu einem effektiven Screening auf axiale SpA beitragen kann.

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine multizentrische Studie von BRAUN und Kollegen [15]. Auch hier wurde ein Screening auf axiale SpA mittels der für den ERS typischen Symptomen bei 139 niedergelassenen Orthopäden in Deutschland durchgeführt. Die diagnostische Aufarbeitung erfolgte durch 31 teilnehmende Rheumatologen. Bei jedem dritten der insgesamt 303 eingeschlossenen Patienten konnte so die Diagnose einer axialen SpA gestellt werden.

WEISMAN und Kollegen publizierten kürzlich ein sogenanntes "Case Ascertainment Tool" für Patienten mit chronischen Rückenschmerzen [81]. Dieses umfasst einen rein patientenbasierten Fragebogen, der verschiedene Symptome des ERS und zusätzlich das Vorhandensein einer Uveitis abfragt. Die Validierung dieses Instruments erfolgte jedoch bislang nur für Patienten mit röntgenologischer axialer SpA, eine Aussage zum Abschneiden bei Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer SpA ist daher nicht möglich. In der untersuchten Stichprobe mit 316 Patienten konnte eine Sensitivität von 67,4% und eine Spezifität von 94,6% erzielt werden. Darüber hinaus erfolgte bisher noch keine Validierung in der Primärversorgung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen.

4.2 DIE ROLLE BILDGEBENDER VERFAHREN BEI DER FRÜHDIAGNOSE AXIALER SPONDYLOARTHRITIDEN

Röntgenaufnahmen der SIG und der Wirbelsäule werden schon seit den 1930er Jahren zur Diagnose und Stadieneinteilung axialer SpA eingesetzt [44]. Knöcherner Veränderungen wie Erosionen, Sklerosierungen und Ankylosierungen können so sicher dargestellt werden. Diese sind jedoch Folge eines oft langjährigen Entzündungsprozesses. Mit der konventionellen Röntgendiagnostik können keine akuten Entzündungszeichen nachgewiesen werden [82]. Deshalb sind Röntgenaufnahmen zur Etablierung einer Frühdiagnose bei axialen SpA eher ungeeignet. Zur Langzeitdokumentation der Erkrankung haben sie jedoch weiterhin einen hohen Stellenwert.

Der Nachweis von frühen, akut-entzündlichen Veränderungen der SIG und der Wirbelsäule gelingt am besten mit der MRT [13]. Aufgrund des hohen Weichteilkontrasts der MRT können so schon früh im Krankheitsverlauf Entzündungsödem und Verfettung im Bereich von Knochenmark, Knorpel, Entesen, Bändern und Synovialis dargestellt werden [10-12]. Mit dem Ziel der standardisierten Befunderhebung wurden vor kurzem die Zeichen einer akuten Sakroiliitis in der MRT von einer Expertengruppe definiert [57]. Schätzungen

zufolge haben kernspintomographische Aufnahmen der SIG eine hervorragende Sensitivität und Spezifität von jeweils ca. 90% für axiale SpA [16, 51].

Dies konnte auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Eine floride Entzündung der SIG konnte bei 85,5% der Patienten mit axialer SpA mittels MRT nachgewiesen werden. Bei Patienten der Kontrollgruppe konnte in 96,3% eine akute Sakroiliitis mittels MRT ausgeschlossen werden. Lediglich drei Patienten mit der Hauptdiagnose Non-SpA-Rückenschmerz zeigten einen auffälligen Befund der SIG. Bei diesen Patienten muss das Vorliegen einer axialen SpA, möglicherweise neben dem Vorliegen einer zweiten Krankheitsentität, definitiv diskutiert und überprüft werden.

Normalerweise beginnt die axiale SpA mit einem Befall der SIG, ein Übergreifen auf die Wirbelsäule wird meist erst später im Krankheitsverlauf beobachtet [16]. Diese Annahme unterstützend konnten in der vorliegenden Arbeit akut entzündliche Veränderungen der Wirbelsäule bei Patienten mit axialer SpA mittels MRT wesentlich seltener nachgewiesen werden als entsprechende Veränderungen der SIG (Sensitivität 37,3%). Eine Fokussierung auf den Nachweis einer Sakroiliitis in der MRT scheint somit für Frühdiagnosemaßnahmen ausreichend. In zwei Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Patienten mit axialer SpA, bei denen mittels MRT eine aktive Entzündung der Wirbelsäule bei gleichzeitig unauffälligem Befund der SIG nachgewiesen werden konnte, lediglich einen Anteil von ungefähr 5% ausmachen [59, 69]. Allerdings bestand in einer aktuellen Arbeit von WEBER und Kollegen der Hinweis auf einen häufigen Befall der unteren Brustwirbelsäule bei Patienten mit früher axialer SpA, jedoch waren die Fallzahlen dieser Untersuchung gering (N=20) [80]. Aufgrund derzeitig hoher Kosten einer MRT-Untersuchung, ihrer eingeschränkten Verfügbarkeit und schwierigen Interpretation wird die Durchführung einer MRT der SIG momentan nicht zum Screening auf axiale SpA empfohlen [64].

Bei Kontraindikationen für eine kernspintomographische Untersuchung können alternativ mittels der Skelettszintigraphie akute Entzündungsprozesse nachgewiesen werden. SONG und Kollegen berichten in einer systematischen Übersichtsarbeit von einer moderaten diagnostischen Wertigkeit der Szintigraphie [68]. So ist die Szintigraphie mit Werten von 75-80% zwar relativ spezifisch, andererseits beträgt die Sensitivität für den Nachweis einer Sakroiliitis nur ungefähr 50% [27, 30, 60, 68]. Daher ist die Skelettszintigraphie zur Etablierung der Frühdiagnose einer axialen SpA eher ungeeignet. Gleichzeitig bedeutet ihre Durchführung eine erhebliche Strahlenbelastung für den Patienten. Verschiedene vergleichende Studien zeigten eine Überlegenheit der MRT gegenüber der Szintigraphie beim Nachweis akut-entzündlicher Veränderungen [39, 46].

Die Sonographie dient momentan dem Nachweis einer Enthesitis oder einer peripheren Gelenkbeteiligung. Zur Etablierung der Diagnose einer axialen SpA hat sich die Sonographie bislang noch nicht durchgesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass die kontrastmittelgestützte Farbduplexsonographie im Vergleich zur MRT eine ähnlich sensitive Methode beim Nachweis einer akuten Sakroiliitis ist [43]. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um den Stellenwert der Sonographie bei der Frühdiagnose axialer SpA abschließend zu bewerten.

4.3 NEUE KLASSIFIKATIONS- UND DIAGNOSEKRITERIEN FÜR AXIALE SPONDYLOARTHITIDEN

Die modifizierten New York Kriterien von 1984 waren über Jahrzehnte der Goldstandard für die Diagnose der ankylosierenden Spondylitis [77]. Das Aufkommen neuer diagnostischer Möglichkeiten und das veränderte Verständnis des Krankheitsverlaufs axialer SpA in den letzten Jahren zeigten die Notwendigkeit auf, neue Klassifikationskriterien zu entwickeln [53]. In einem aufwendigen Verfahren hat die *"Assessment of SpondyloArthritis International Society"* (ASAS) neue Kandidatenkriterien entwickelt und in einer großen, internationalen Studie validiert [58, 59]. Wichtigstes Ziel dieser Expertengruppe

war das Abbilden des gesamten Spektrums axialer SpA, d.h. neben der Klassifikation von Patienten mit eindeutigen röntgenologischen Veränderungen auch die sichere Klassifikation von Patienten mit frühen Formen der axialen SpA (nicht-röntgenologische axiale SpA). Die MRT ist hierbei von besonderer Bedeutung, da sie erstmals neben der konventionellen Röntgendiagnostik als gleichwertiges Verfahren zum Nachweis einer Sakroiliitis eingesetzt wird. Auf diese Weise spielen auch schon frühzeitige, akut-entzündliche Veränderungen der SIG bei der Klassifikation eine zentrale Rolle.

In der vorliegenden Arbeit wurden die neuen ASAS-Klassifikationskriterien erstmals anhand einer zweiten Studienpopulation revalidiert. Im Vergleich zur originalen Validierungsstudie von ASAS erzielten die Kriterien eine deutlich höhere Sensitivität von 95,1%, bei gleichzeitig einer um ungefähr 14% niedrigeren Spezifität von 70,4%. Bei alleiniger Betrachtung des bildgebenden Armes der ASAS-Kriterien zeigte sich im Vergleich zur initialen Validierungsstudie eine übereinstimmende Spezifität bei einer höheren Sensitivität (siehe auch Tab. 9). Das gute Abschneiden der ASAS-Kriterien bei der Klassifikation von Patienten mit axialer SpA ließ sich somit in der vorliegenden Arbeit reproduzieren. Beide Untersuchungen verwendeten ein ähnliches Studiendesign, daher sind die Ergebnisse gut vergleichbar. Einschränkend ist zu bemerken, dass die initiale ASAS-Validierungsstudie multizentrisch in 16 Ländern durchgeführt wurde. Verglichen mit der in dieser Arbeit untersuchten Population war insgesamt der Anteil von Patienten mit axialer SpA etwas höher (391/661, 59,2%), der Anteil von Patienten mit definitiven Röntgenveränderungen dieser Gruppe wiederum deutlich niedriger (29,7%). Dies ist möglicherweise ein wichtiger Grund für die deutlich höhere Sensitivität der ASAS-Kriterien in der vorliegenden Arbeit. Weiterhin ist die zum Screening verwendete starke Vorselektion ein wichtiger Grund für das gehäufte Auftreten von typischen SpA-Symptomen in der Kontrollgruppe der Patienten mit Non-SpA-Rückenschmerz. Dies könnte möglicherweise der Grund für die erheblich niedrigere Spezifität der ASAS-Kriterien in dieser Arbeit sein.

Darüber hinaus waren die neuen ASAS-Kriterien sowohl in der initialen Validierungsstudie sowie in der hier vorliegenden Arbeit den Amor- und ESSG-Kriterien bei der Klassifikation von Patienten mit axialer SpA überlegen. Diese Ergebnisse überraschen nicht, da beide Klassifikationsmethoden aufgrund ihrer Entwicklung in den 90er Jahren die MRT-Diagnostik nicht zur Klassifikation heranziehen [1, 28]. Erweitert man beide Kriterien um den Parameter "Nachweis einer Sakroiliitis in der MRT", so erzielen zumindest die so modifizierten Amor-Kriterien eine vergleichbar gute Sensitivität und Spezifität wie die neuen ASAS-Kriterien. Die Modifikation der ESSG-Kriterien verbesserte zwar deren diagnostische Güte, jedoch resultierten im Vergleich nur moderate Werte für Sensitivität und Spezifität. Dies konnte sowohl in der hier vorliegenden Arbeit sowie in der initialen ASAS-Validierungsstudie gezeigt werden (Tab. 9).

Tab. 9: Diagnostische Güte der untersuchten Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis. Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen der initialen ASAS-Validierungsstudie [59]

	Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis	Ergebnisse der vorliegenden Arbeit		Ergebnisse der ASAS-Validierungsstudie	
		Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
I	ASAS	95,1%	70,4%	82,9%	84,4%
	• Bildgebender Arm	78,0%	98,2%	66,2%	97,3%
II	Amor im Original	80,4%	71,0%	69,4%	78,4%
	• Modifikation (MRT berücksichtigt)	93,1%	71,0%	82,6%	78,4%
III	ESSG im Original	76,5%	65,1%	70,7%	63,5%
	• Modifikation (MRT berücksichtigt)	85,3%	64,5%	83,3%	62,9%

4.4 THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN AUS EINER FRÜHDIAGNOSE AXIALER SPONDYLOARTHRITIDEN

Die Basis der medikamentösen Therapie axialer SpA bilden die traditionellen NSAR und die COX-2-selektiven Inhibitoren. Ungefähr 70-80% der so behandelten Patienten zeigen spätestens 48 Stunden nach Gabe eine deutliche Reduktion ihrer Symptome [3]. Nach neuesten Erkenntnissen ist eine kontinuierliche tägliche Therapie mit NSAR möglicherweise einer bedarfsgerechten Therapie überlegen, da so röntgenologische Veränderungen der Wirbelsäule eher aufgehalten werden können [79]. Hieraus folgt, dass symptomatische Patienten mit axialer SpA schon möglichst früh im Krankheitsverlauf konsequent mit NSAR therapiert werden sollten. Trotz der belegten Wirksamkeit einer Therapie mit NSAR zeigen ca. 50% der Patienten eine weiterhin hohe Krankheitsaktivität. Diese Patienten können von einer Behandlung mit TNF- α -blockierenden Substanzen profitieren [18, 24, 26, 72, 73]. Wie früh im Krankheitsverlauf einer axialen SpA eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren begonnen werden sollte, ist bisher noch nicht abschließend geklärt [65]. Gesichert ist hingegen, dass TNF- α -Blocker akute Entzündungsprozesse in der Wirbelsäule und den SIG effektiv unterdrücken können. Dies konnte in einer Reihe kernspintomographischer Untersuchungen eindrucksvoll belegt werden [5, 6, 19, 52, 63]. Ob allerdings auch chronische Krankheitsprozesse, wie z. B. die Ausbildung knöcherner Ankylosen, nachhaltig beeinflusst werden kann, ist bislang noch nicht gesichert. Die Studienlage hierzu ist nicht eindeutig. Einerseits bestehen Hinweise, dass bei schon früh im Krankheitsprozess eingeleiteter TNF-Therapie die Krankheitsprogression günstig beeinflusst werden kann [7, 8]. Andere Studien konnten diesen Effekt einer TNF-Therapie jedoch nicht bestätigen [74-76]. In einer weiteren Untersuchung konnte für Patienten mit kurzer Krankheitsdauer gezeigt werden, dass in ca. 35% der Fälle eine partielle Remission unter TNF-Therapie erreicht werden kann [50]. Bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 20 Jahren konnte hingegen

keine Remission erreicht werden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass ein früher Behandlungsbeginn unter Umständen effektiver ist.

TNF- α -blockierende Substanzen sind zur Therapie von Frühformen axialer SpA bislang nicht zugelassen. Die Durchführung von randomisierten Interventionsstudien ist derzeit erschwert, da kein Goldstandard für die Diagnose von Frühformen existiert. Hierzu ist die Entwicklung valider Klassifikationskriterien notwendig. Mit Hilfe der neuen ASAS-Klassifikationskriterien für axiale SpA wird es voraussichtlich möglich sein, bei Patienten mit früher axialer SpA erste Behandlungsversuche mit TNF- α -Inhibitoren sicher durchzuführen.

4.5 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die hier untersuchte Überweisungsstrategie kann zu einem effektiven Screening auf axiale SpA eingesetzt werden. Sie kann in naher Zukunft bei breiter Anwendung in der Primärversorgung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen zu einer wesentlich früheren Diagnosestellung axialer SpA beitragen. Die verwendete Screening-Strategie ist ein einfach anzuwendendes Instrument, das dem nichtspezialisiertem Arzt Sicherheit bei der Entscheidung zur Überweisung geben kann. Die Diagnose einer axialen SpA kann so bei etwa jedem zweiten bis dritten überwiesenen Patienten durch den spezialisierten Rheumatologen gestellt werden. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass das verwendete Protokoll sowohl in der hausärztlichen als auch in der orthopädischen Primärversorgung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen Anwendung finden kann. Eine gute Kooperation von Ärzten der Primärversorgung mit Rheumatologen kann zu einer frühen Diagnosestellung und so zu einer insgesamt optimalen Versorgung von Patienten mit axialer SpA führen. Eine multizentrische, bundesweite Revalidierung der Überweisungsstrategie ist notwendig, um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu bestätigen und so weitere Argumente für ein flächenhaftes Screening auf axiale SpA zu finden.

Der Nachweis von akut-entzündlichen Veränderungen der SIG mittels MRT hat eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer axialen SpA. Daher ist die kernspintomographische Untersuchung der SIG die Methode der Wahl zur Etablierung der Frühdiagnose axialer SpA. Der Einsatz zu Screeningzwecken ist jedoch momentan nicht sinnvoll.

Die ASAS-Kriterien sind derzeit das beste Instrument zur Klassifikation des Gesamtspektrums axialer SpA. Im Falle hoher internationaler Akzeptanz können sie als neuer Goldstandard künftiger Therapiestudien dienen und auch zu diagnostischen Zwecken trotz aller Limitationen eingesetzt werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die ankylosierende Spondylitis und ihre Frühform gehören zu den axialen Spondyloarthritis (SpA). Leitsymptom ist der chronisch entzündliche Rückenschmerz. Die größte Hürde für eine optimale Versorgung von Patienten mit axialer SpA besteht heutzutage in einer frühzeitigen Diagnosestellung. Derzeit vergehen vom Beginn erster krankheitsspezifischer Symptome bis zur definitiven Diagnosestellung im Mittel 5-10 Jahre. Die Frühdiagnose axialer SpA wird zunehmend wichtig, da effektive Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, die vermutlich wirksamer sind, je früher sie im Krankheitsverlauf eingesetzt werden.

Zielsetzungen: Ziel dieser Arbeit ist die erstmalige Anwendung und Evaluation einer neu vorgeschlagenen Überweisungsstrategie, die ein effektives Screening auf axiale SpA in der Primärversorgung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen gewährleisten soll. Darüber hinaus werden aktuelle Klassifikationskriterien für axiale SpA auf ihre Klassifikationsgüte hin untersucht und miteinander verglichen.

Patienten und Methoden: 400 Orthopäden und 2200 Hausärzte im Großraum Berlin-Brandenburg wurden aufgefordert, Patienten mit chronischen Rückenschmerzen unklarer Genese und einem Alter bei Symptombeginn von weniger als 45 Jahren zur weiteren diagnostischen Abklärung in eine eigens eingerichtete Sondersprechstunde zu überweisen, wenn mindestens einer der folgenden Parameter vorhanden war: a) HLA-B27, b) entzündlicher Rückenschmerz (ERS) oder c) Verdacht auf eine Sakroiliitis in der Bildgebung. Die anschließende Diagnosestellung erfolgte durch Rheumatologen der Sondersprechstunde und diente in dieser Arbeit als Goldstandard für die Diagnose.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 408 Patienten gemäß Protokoll eingeschlossen. 146 Patienten (35,8%) wurden von Hausärzten, 262 Patienten

(64,2%) von Orthopäden in die Sprechstunde überwiesen. Die Diagnose einer axialen SpA konnte bei 204 (50%) aller überwiesenen Patienten neu gestellt werden. 191 Patienten wurden mit lediglich einem positiven Screening-Parameter überwiesen, bei diesen konnte die Diagnose einer axialen SpA in 33,5% der Fälle gesichert werden. Waren zwei der vorgeschlagenen Überweisungsparameter vorhanden, so konnte die Diagnose einer axialen SpA bei 62,0% dieser 171 Patienten gestellt werden.

Die ASAS-Klassifikationskriterien für axiale SpA wiesen in dieser Arbeit mit 95,1% die mit Abstand höchste Sensitivität unter den verschiedenen Klassifikationsmodellen auf, ihre Spezifität von 70,4% war vergleichbar mit der Spezifität der Amor-Kriterien (71,0%) und höher als die Spezifität der ESSG-Kriterien (65,1%).

Schlussfolgerungen: Die in dieser Arbeit untersuchte Überweisungsstrategie kann zu einem effektiven Screening auf axiale SpA in der Primärversorgung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eingesetzt werden. Bei breiter Anwendung kann sie in naher Zukunft zu einer wesentlich früheren Diagnosestellung axialer SpA beitragen. Die Diagnose einer axialen SpA kann bei etwa jedem zweiten bis dritten der so überwiesenen Patienten neu gestellt werden. Das verwendete Überweisungsprotokoll kann sowohl in der hausärztlichen als auch in der orthopädischen Versorgung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen erfolgreich angewendet werden. Die ASAS-Klassifikationskriterien sind derzeit das beste Instrument zur Klassifikation des Gesamtspektrums axialer SpA.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the Classification of Spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990 Feb; 57(2):85-89.
- 2 Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive Factors for the Longterm Outcome of Spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1994 Oct; 21(10):1883-1887.
- 3 Amor B, Dougados M, Listrat V, Menkes CJ, Roux H, Benhamou C, et al. Are Classification Criteria for Spondylarthropathy Useful as Diagnostic Criteria? *Rev Rhum Engl Ed.* 1995 Jan; 62(1):10-15.
- 4 Amor B. Usefulness of Criteria for Spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine.* 2000; 67(6):502-503.
- 5 Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Rudwaleit M, 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 Dec 15; 53(6):856-863.
- 6 Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. 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 Apr; 52(4):1216-1223.
- 7 Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic Progression in Patients with Ankylosing Spondylitis after 2 Years of Treatment with the Tumour Necrosis Factor Alpha Antibody Infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2005 Oct; 64(10):1462-1466.
- 8 Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J, et al. Radiographic Progression in Patients with Ankylosing Spondylitis after 4 Yrs of Treatment with the Anti-Tnf-Alpha Antibody Infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Sep; 46(9):1450-1453.

- 9 Bennett PH, National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases. Population Studies of the Rheumatic Diseases : Proceedings of the Third International Symposium, New York, June 5th - 10th, 1966. Amsterdam [u.a.]: Excerpta Medica Foundation, 1968.
- 10 Blum U, Buitrago-Tellez C, Mundinger A, Krause T, Laubenberger J, Vaith P, et al. Magnetic Resonance Imaging (Mri) for Detection of Active Sacroiliitis--a Prospective Study Comparing Conventional Radiography, Scintigraphy, and Contrast Enhanced Mri. J Rheumatol. 1996 Dec; 23(12):2107-2115.
- 11 Bollow M, Braun J, König H, Schilling A, Wacker F, Seyrekbasan VF, et al. [Dynamic Magnetic Resonance Tomography of the Sacroiliac Joint: Diagnosis of the Early Stages of a Sacroiliitis]. Rontgenpraxis. 1994 Mar; 47(3):70-77.
- 12 Bollow M, Braun J, Hamm B, Eggens U, Schilling A, König H, et al. Early Sacroiliitis in Patients with Spondyloarthritis: Evaluation with Dynamic Gadolinium-Enhanced Mr Imaging. Radiology. 1995 Feb; 194(2):529-536.
- 13 Bollow M, Hermann KG, Biedermann T, Sieper J, Schontube M, Braun J. Very Early Spondyloarthritis: Where the Inflammation in the Sacroiliac Joints Starts. Ann Rheum Dis. 2005 Nov; 64(11):1644-1646.
- 14 Boonen A, Mau W. The Economic Burden of Disease: Comparison between Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. Clin Exp Rheumatol. 2009 Jul-Aug; 27(4 Suppl 55):S112-117.
- 15 Braun A, Saracbası E, Grifka J, Schnitker J, Klein F, Braun J. Screening for Ankylosing Spondylitis and Other Axial Spondyloarthritides - Are Established Criteria for Inflammatory Back Pain Useful in Primary Care? Arthritis Rheum. 2009; 60(Suppl):S756.
- 16 Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of Dynamic Magnetic Resonance Imaging with Fast Imaging in the Detection of Early and Advanced Sacroiliitis in Spondylarthropathy Patients. Arthritis Rheum. 1994 Jul; 37(7):1039-1045.

- 17 Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of Spondylarthropathies in Hla-B27 Positive and Negative Blood Donors. *Arthritis Rheum.* 1998 Jan; 41(1):58-67.
- 18 Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of Active Ankylosing Spondylitis with Infliximab: A Randomised Controlled Multicentre Trial. *Lancet.* 2002 Apr 6; 359(9313):1187-1193.
- 19 Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing 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 Apr; 48(4):1126-1136.
- 20 Braun J, Landewe R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, 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 May; 54(5):1646-1652.
- 21 Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing Spondylitis and Hl-a 27. *Lancet.* 1973 Apr 28; 1(7809):904-907.
- 22 Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical History as a Screening Test for Ankylosing Spondylitis. *JAMA.* 1977 Jun 13; 237(24):2613-2614.
- 23 Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A New Approach to Defining Functional Ability in Ankylosing Spondylitis: The Development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec; 21(12):2281-2285.
- 24 Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a Multicentre Randomised Clinical Trial of Etanercept to Treat Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Dec; 63(12):1594-1600.
- 25 Collantes E, Veroz R, Escudero A, Munoz E, Munoz MC, Ciscal A, et al. Can Some Cases of 'Possible' Spondyloarthropathy Be Classified as

- 'Definite' or 'Undifferentiated' Spondyloarthropathy? Value of Criteria for Spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. *Joint Bone Spine*. 2000; 67(6):516-520.
- 26 Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (Etanercept) for Treating Ankylosing Spondylitis: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov; 48(11):3230-3236.
- 27 Dequeker J, Goddeeris T, Walravens M, De Roo M. Evaluation of Sacroiliitis: Comparison of Radiological and Radionuclide Techniques. *Radiology*. 1978 Sep; 128(3):687-689.
- 28 Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct; 34(10):1218-1227.
- 29 Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional Treatments for Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Dec; 61 Suppl 3:iii40-50.
- 30 Esdaile JM, Rosenthal L, Terkeltaub R, Kloiber R. Prospective Evaluation of Sacroiliac Scintigraphy in Chronic Inflammatory Back Pain. *Arthritis Rheum*. 1980 Sep; 23(9):998-1003.
- 31 Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at Disease Onset and Diagnosis Delay in Hla-B27 Negative Vs. Positive Patients with Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003 Mar; 23(2):61-66.
- 32 Franke LC, Ament AJ, van de Laar MA, Boonen A, Severens JL. Cost-of-Illness of Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jul-Aug; 27(4 Suppl 55):S118-123.
- 33 Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A New Approach to Defining Disease Status in Ankylosing Spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec; 21(12):2286-2291.

- 34 Gran JT, Husby G, Hordvik M, Stormer J, Romberg-Andersen O. Radiological Changes in Men and Women with Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1984 Aug; 43(4):570-575.
- 35 Gran JT. An Epidemiological Survey of the Signs and Symptoms of Ankylosing Spondylitis. *Clin Rheumatol.* 1985 Jun; 4(2):161-169.
- 36 Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of Ankylosing Spondylitis in Males and Females in a Young Middle-Aged Population of Tromso, Northern Norway. *Ann Rheum Dis.* 1985 Jun; 44(6):359-367.
- 37 Hermann J, Giessauf H, Schaffler G, Ofner P, Graninger W. Early Spondyloarthritis: Usefulness of Clinical Screening. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Jul; 48(7):812-816.
- 38 Heuft-Dorenbosch L, Landewe R, Weijers R, Houben H, van der Linden S, Jacobs P, 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 Jan; 66(1):92-98.
- 39 Inanc N, Atagunduz P, Sen F, Biren T, Turoglu HT, Direskeneli H. The Investigation of Sacroiliitis with Different Imaging Techniques in Spondyloarthropathies. *Rheumatol Int.* 2005 Oct; 25(8):591-594.
- 40 Jois RN, Macgregor AJ, Gaffney K. Recognition of Inflammatory Back Pain and Ankylosing Spondylitis in Primary Care. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Sep; 47(9):1364-1366.
- 41 Khan MA. Ankylosing Spondylitis: Introductory Comments on Its Diagnosis and Treatment. *Ann Rheum Dis.* 2002 Dec; 61 Suppl 3:iii3-7.
- 42 Kiltz U, van der Heijde D. Health-Related Quality of Life in Patients with Rheumatoid Arthritis and in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Jul-Aug; 27(4 Suppl 55):S108-111.
- 43 Klauser A, Halpern EJ, Frauscher F, Gvozdic D, Duftner C, Springer P, et al. Inflammatory Low Back Pain: High Negative Predictive Value of Contrast-Enhanced Color Doppler Ultrasound in the Detection of Inflamed Sacroiliac Joints. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun 15; 53(3):440-444.

- 44 Krebs W. Das Röntgenbild Des Beckens Bei Der Bechterewschen Krankheit. Fortschr a d Geb d Roentgenstr. 1934; 50:537-542.
- 45 Lee W, Reveille JD, Davis JC, Jr., Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are There Gender Differences in Severity of Ankylosing Spondylitis? Results from the Psoas Cohort. Ann Rheum Dis. 2007 May; 66(5):633-638.
- 46 Marc V, Dromer C, Le Guennec P, Manelfe C, Fournie B. Magnetic Resonance Imaging and Axial Involvement in Spondylarthropathies. Delineation of the Spinal Enteses. Rev Rhum Engl Ed. 1997 Jul-Sep; 64(7-9):465-473.
- 47 Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical Features and Prognosis of Patients with Possible Ankylosing Spondylitis. Results of a 10-Year Followup. J Rheumatol. 1988 Jul; 15(7):1109-1114.
- 48 Puhakka KB, Jurik AG, Schiottz-Christensen B, Hansen GV, Egund N, Christiansen JV, et al. Mri Abnormalities of Sacroiliac Joints in Early Spondylarthropathy: A 1-Year Follow-up Study. Scand J Rheumatol. 2004; 33(5):332-338.
- 49 Resnick D, Dwosh IL, Goergen TG, Shapiro RF, Utsinger PD, Wiesner KB, et al. Clinical and Radiographic Abnormalities in Ankylosing Spondylitis: A Comparison of Men and Women. Radiology. 1976 May; 119(2):293-297.
- 50 Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a Major Clinical Response (Basdai 50) to Tumour Necrosis Factor Alpha Blockers in Ankylosing Spondylitis. Ann Rheum Dis. 2004 Jun; 63(6):665-670.
- 51 Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to Diagnose Axial Spondyloarthritis Early. Ann Rheum Dis. 2004 May; 63(5):535-543.
- 52 Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Sieper J, Braun J. Magnetic Resonance Imaging of the Spine and the Sacroiliac Joints in

- Ankylosing Spondylitis and Undifferentiated Spondyloarthritis During Treatment with Etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2005 Sep; 64(9):1305-1310.
- 53 Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The Challenge of Diagnosis and Classification in Early Ankylosing Spondylitis: Do We Need New Criteria? *Arthritis Rheum.* 2005 Apr; 52(4):1000-1008.
- 54 Rudwaleit M, Feldtkeller E, Sieper J. Easy Assessment of Axial Spondyloarthritis (Early Ankylosing Spondylitis) at the Bedside. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep; 65(9):1251-1252.
- 55 Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory Back Pain in Ankylosing Spondylitis: A Reassessment of the Clinical History for Application as Classification and Diagnostic Criteria. *Arthritis Rheum.* 2006 Feb; 54(2):569-578.
- 56 Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. The Early Disease Stage in Axial Spondylarthritis: Results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009 Mar; 60(3):717-727.
- 57 Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewe R, van der Heijde D, Baraliakos X, 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 Oct; 68(10):1520-1527.
- 58 Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, 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 Jun; 68(6):770-776.
- 59 Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, 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 Jun; 68(6):777-783.

- 60 Russell AS, Lentle BC, Percy JS. Investigation of Sacroiliac Disease: Comparative Evaluation of Radiological and Radionuclide Techniques. *J Rheumatol.* 1984 Oct; 11(5):578-579.
- 61 Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, et al. Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthropathy in Brittany, France. *Societe De Rhumatologie De L'ouest. J Rheumatol.* 1999 Dec; 26(12):2622-2627.
- 62 Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High Association of an Hl-a Antigen, W27, with Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 1973 Apr 5; 288(14):704-706.
- 63 Sieper J, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, 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 Dec; 44(12):1525-1530.
- 64 Sieper J, Rudwaleit M. Early Referral Recommendations for Ankylosing Spondylitis (Including Pre-Radiographic and Radiographic Forms) in Primary Care. *Ann Rheum Dis.* 2005 May; 64(5):659-663.
- 65 Sieper J, Rudwaleit M. How Early Should Ankylosing Spondylitis Be Treated with Tumour Necrosis Factor Blockers? *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov; 64(Suppl 4):iv61-64.
- 66 Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of Spondyloarthritis International Society (Asas) Handbook: A Guide to Assess Spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun; 68 Suppl 2:ii1-44.
- 67 Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, 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 Jun; 68(6):784-788.

- 68 Song IH, Carrasco-Fernandez J, Rudwaleit M, Sieper J. The Diagnostic Value of Scintigraphy in Assessing Sacroiliitis in Ankylosing Spondylitis: A Systematic Literature Research. *Ann Rheum Dis.* 2008 Nov; 67(11):1535-1540.
- 69 Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester GR, et al. Effects of Etanercept Versus Sulfasalazine in Early Axial Spondyloarthritis on Active Inflammatory Lesions as Detected by Whole Body Mri - a 48 Week Randomised Controlled Trial. *Ann Rheum Dis.* 2011; in press.
- 70 Underwood MR, Dawes P. Inflammatory Back Pain in Primary Care. *Br J Rheumatol.* 1995 Nov; 34(11):1074-1077.
- 71 van der Heijde D, Wanders A, Mielants H, Dougados M, Landewe R. Prediction of Progression of Radiographic Damage over 4 Years in Patients with Ankylosing Spondylitis [Abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(Suppl 1):98.
- 72 van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and Safety of Infliximab in Patients with Ankylosing Spondylitis: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial (Assert). *Arthritis Rheum.* 2005 Feb; 52(2):582-591.
- 73 van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, 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 Jul; 54(7):2136-2146.
- 74 van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, et al. Radiographic Findings Following Two Years of Infliximab Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct; 58(10):3063-3070.
- 75 van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic Progression of Ankylosing Spondylitis after up to Two Years of Treatment with Etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008 May; 58(5):1324-1331.

- 76 van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewe R, Maksymowych WP, Kupper H, et al. Assessment of Radiographic Progression in the Spines of Patients with Ankylosing Spondylitis Treated with Adalimumab for up to 2 Years. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(4):R127.
- 77 van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. A Proposal for Modification of the New York Criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr; 27(4):361-368.
- 78 Van der Linden SM, Fahrer H. Occurrence of Spinal Pain Syndromes in a Group of Apparently Healthy and Physically Fit Sportsmen (Orienteers). *Scand J Rheumatol.* 1988; 17(6):475-481.
- 79 Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Reduce Radiographic Progression in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun; 52(6):1756-1765.
- 80 Weber U, Pfirrmann CW, Kissling RO, Hodler J, Zanetti M. Whole Body Mr Imaging in Ankylosing Spondylitis: A Descriptive Pilot Study in Patients with Suspected Early and Active Confirmed Ankylosing Spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007; 8:20.
- 81 Weisman MH, Chen L, Clegg DO, Davis JC, Jr., Dubois RW, Prete PE, et al. Development and Validation of a Case Ascertainment Tool for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Jan 15; 62(1):19-27.
- 82 Yu W, Feng F, Dion E, Yang H, Jiang M, Genant HK. Comparison of Radiography, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Sacroiliitis Accompanying Ankylosing Spondylitis. *Skeletal Radiol.* 1998 Jun; 27(6):311-320.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Überweisungsstrategie zum Screening auf axiale Spondyloarthritiden bei Hausärzten, Orthopäden und nicht-rheumatologischen Ärzten	5
Abb. 2: ASAS-Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritiden bei Patienten mit Rückenschmerz ≥ 3 Monate und Alter bei Beginn < 45 Jahre [59].....	7
Abb. 3: Relative Häufigkeiten der neu gestellten Diagnosen in der gesamten Studienpopulation (N=408).....	21
Abb. 4: Diagnose der axialen Spondyloarthritis in Abhängigkeit der Anzahl positiver Überweisungsparameter (N=408)	28
Abb. 5: Diagnoserate der axialen Spondyloarthritis in Abhängigkeit singulärer Überweisungsparameter (N=191).....	29
Abb. 6: Diagnoserate der axialen Spondyloarthritis in Abhängigkeit verschiedener Kombinationen von Überweisungsparametern (N=217)	30
Abb. 7: Diagnoseraten der axialen Spondyloarthritis in Abhängigkeit der Anzahl positiver Überweisungsparameter bei von Hausärzten und Orthopäden überwiesenen Patienten (N=408)	32
Abb. 8: Ordinalskalierte Verteilung des Zeitintervalls zwischen Erkrankungsbeginn und Diagnosestellung bei Patienten mit Diagnose einer axialen Spondyloarthritis (N=204)	34
Abb. 9: Klassifikationsrate der ASAS-Kriterien und deren Klassifikationsarme nach Diagnosegruppen (N=408).	38

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Verwendete Diagnosegruppen.....	13
Tab. 2: Graduierung der Sakroiliitis [9].....	17
Tab. 3: Differenzierte Auflistung der Ursachen des chronischen Rückenschmerzes bei Patienten der Diagnosegruppe Non-SpA (N=169).....	22
Tab. 4: Übersicht demographischer und klinischer Daten nach Diagnosegruppen	27
Tab. 5: Vergleich klinischer Parameter zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit neu diagnostizierter axialer Spondyloarthritis (N=204) ...	35
Tab. 6: Sensitivität und Spezifität der Magnet-Resonanz-Tomographie der Sacroiliakalgelenke und der Wirbelsäule.....	37
Tab. 7: Sensitivität und Spezifität der ASAS-, Amor- und ESSG- Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritiden (N=408)	41
Tab. 8: Gegenüberstellung der aus theoretischen Vorüberlegungen zu erwartenden Diagnoseraten mit den in dieser Arbeit beobachteten Diagnoseraten einer axialen SpA	44
Tab. 9: Diagnostische Güte der untersuchten Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis. Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen der initialen ASAS-Validierungsstudie [59]	56

ANHANG

Screening-Faxbogen



Screening-Bogen für die Früherkennungssprechstunde Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis)

KOPIERVORLAGE

Bitte diesen Bogen **ausgefüllt** dem Pat. zur Vorstellung mitgeben oder **faxen** an:
FAX: 030 - 8445 2330

Name des Patienten:

Bitte ankreuzen, falls positiv:

Der Patient hat **chronischen Rückenschmerz** (>3 Monate) mit Beginn des Rückenschmerzes **vor dem 45. Lebensjahr**:

ja

Ich überweise den Patienten zur Abklärung aus **folgendem Grund**:

entzündlicher Rückenschmerz

- Morgensteifigkeit der unteren Wirbelsäule > 30 Minuten mit Besserung bei Bewegung **und / oder**
- nächtliches Aufwachen durch Rückenschmerz mit Besserung bei Bewegung

und / oder

HLA-B27 positiv

und / oder

aus anderen Gründen (bitte angeben):

Sakroiliitis in der Bildgebung (nur falls vorhanden, nicht als initiales Screening empfohlen)

Andere Gründe:.....

Ist die **Diagnose** Morbus Bechterew / axiale Spondyloarthritis bislang gesichert?

ja

nein

Datum:

Überweisender Arzt (Stempel):

Anmeldung: 8.00 bis 14.00 Uhr: **030 - 8445 2660**,
nach 14.00 Uhr: **030 - 8445 2433**

ERS-Bogen

Sondersprechstunde entzündlicher Rückenschmerz			
Arzt:.....	Datum:...../...../.....		
0. Überweisender Arzt:	Name:.....		
Orthopäde <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	anderer Arzt <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hausarzt Allg. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Internet <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hausarzt Inn. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	andere Medien <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hausarzt Prkt. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	sonstiges	<input type="checkbox"/>
1. Überweisungsgrund:	Diagnose unklar <input type="checkbox"/>	Therapieeinschätzung <input type="checkbox"/>	RS seit.....Jahren
B27+ <input type="checkbox"/>	ERS <input type="checkbox"/>	Sacroiliitis Bildgebung <input type="checkbox"/>	andere
2. Entzündlicher Rückenschmerz:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	unklar <input type="checkbox"/>
• Alter bei Beginn <40 J	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
• Dauer RS > 3 Monate	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
• Langsamer Beginn	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	unklar <input type="checkbox"/>
• Morgensteifigkeit	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	unklar <input type="checkbox"/>
wenn MST ja:	<10min <input type="checkbox"/>	10-30min <input type="checkbox"/>	31-60min <input type="checkbox"/>
>60min <input type="checkbox"/>			
• Besserung durch Bewegung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	unklar <input type="checkbox"/>
• Besserung durch Ruhe	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	unklar <input type="checkbox"/>
• Nächtl. Schmerz	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	unklar <input type="checkbox"/>
wenn ja	1. Nachthälfte <input type="checkbox"/>		
wenn ja	2. Nachthälfte <input type="checkbox"/>		
wenn ja	beide Nachthälften <input type="checkbox"/>		
• Besserung bei Bewegung?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	unklar <input type="checkbox"/>
• Alternierender Gesäßschmerz	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	unklar <input type="checkbox"/>
3. Lokalisation des Rückenschmerzes:	3a. Spinale Beweglichkeit		
• <input type="checkbox"/> SIG <input type="checkbox"/> LWS	ant. Schober:.....cm		
• <input type="checkbox"/> BWS	lat. Schober re:.....cm		
• <input type="checkbox"/> HWS	lat. Schober li:.....cm		
	3b. SIG-Schmerz		
	Mennell: pos. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/>		
	Vierer-Test: pos. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/>		
	SIG Druckschm. pos. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/>		
4. Andere SpA-Manifestationen (aktuell oder früher):	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	unklar <input type="checkbox"/>
• <input type="checkbox"/> Enthesitis Ferse	<input type="checkbox"/> periphere asymmetr. Oligoarthritis		
• <input type="checkbox"/> Dactylitis	<input type="checkbox"/> Uveitis		
• <input type="checkbox"/> positive Familienanamnese für SpA (AS, ReA, Psoriasis, CED)	<input type="checkbox"/> Psoriasis		
	<input type="checkbox"/> Crohn/Colitis		
	<input type="checkbox"/> Z.n. ReA		
5. Gute Response to NSAIDs ?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	nicht beurteilbar <input type="checkbox"/>
24-48 Std nach einer vollen Dosis NSAID ändert sich der Rückenschmerz wie folgt:			
• <input type="checkbox"/>	keine Schmerzen mehr		
• <input type="checkbox"/>	viel weniger Schmerzen		
• <input type="checkbox"/>	etwas weniger Schmerzen		
• <input type="checkbox"/>	keine Besserung		
6. HLA-B27:	pos <input type="checkbox"/>	neg <input type="checkbox"/>	
7. CRP/BSG erhöht:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
8. Röntgen-Becken:			
• <input type="checkbox"/>	normal		
• <input type="checkbox"/>	fragliche Sakroiliitis (Grad 0-1 beidseitig oder Grad 2 einseitig)		
• <input type="checkbox"/>	Sacroiliitis Grad 2 beidseitig oder Grad 3 bzw. mehr einseitig		
9. CT-SIG:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
• <input type="checkbox"/>	normal		
• <input type="checkbox"/>	fragliche Sakroiliitis (Grad 0-1 beidseitig oder Grad 2 einseitig)		
• <input type="checkbox"/>	Sacroiliitis Grad 2 beidseitig oder Grad 3 bzw. mehr einseitig		
10. MRT:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
SIG	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
akute entzündliche Veränderungen?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
chronische Veränderungen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
WS	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	

Pat.-Kleber (groß):

Adresse

akute entzündliche Veränderungen? ja ₁ nein ₂
chronische Veränderungen ja ₁ nein ₂

11. Diagnose: axiale SpA ja nein
wenn ja: uSpA ₁ AS ₂ V.a. uSpA ₃
Anhalt für Fibromyalgie? ja nein
Ø SpA als Ursache des RS

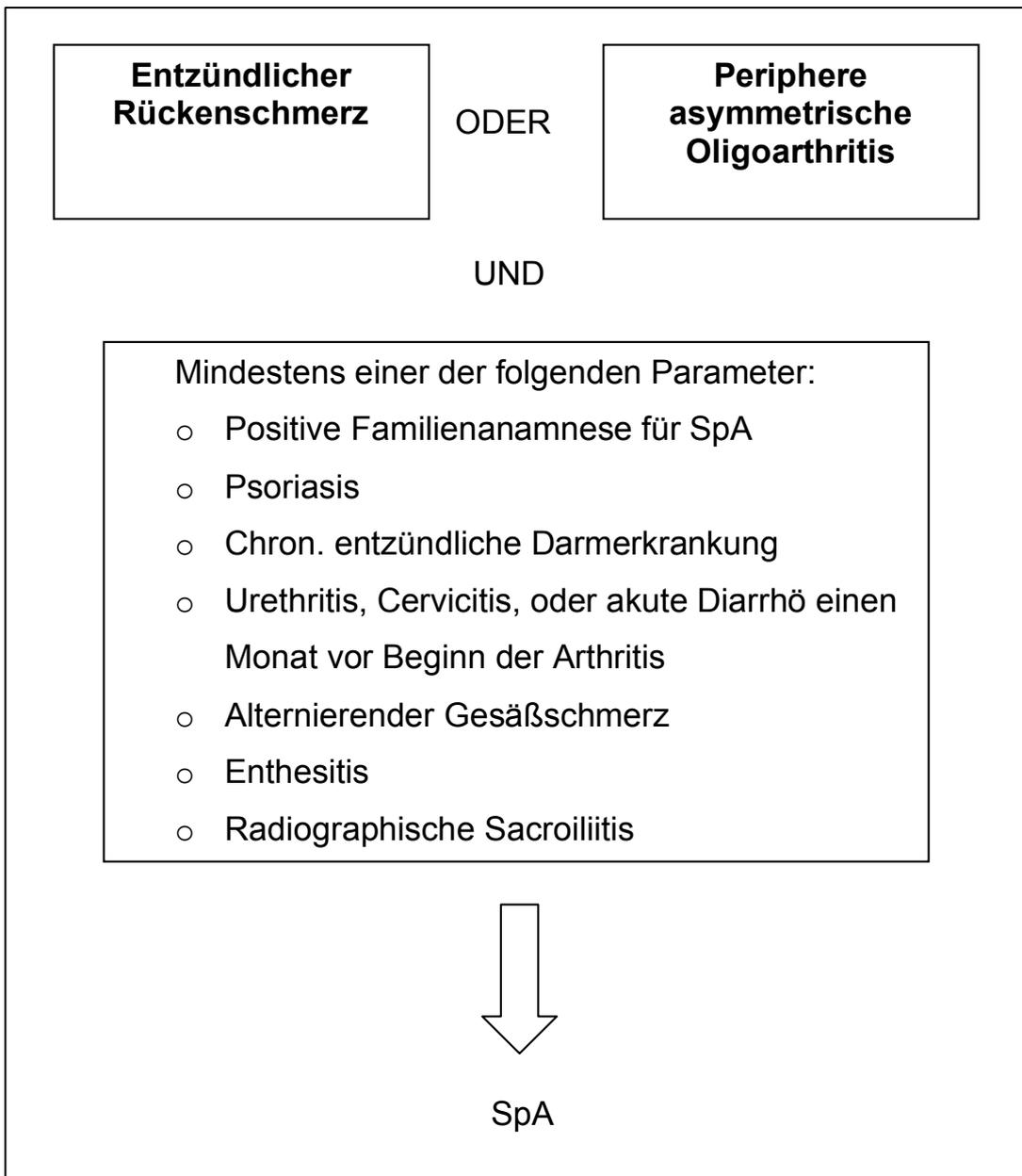
12. BASDAI (initial): BASDAI (unter max. tol. NSAR-Dosis):

13. BASFI (initial): BASFI (unter max. tol. NSAR-Dosis):

Amor-Kriterien zur Klassifikation von Spondyloarthritiden [1]

	Punkte
A. Klinische Manifestationen	
1. Rückenschmerzen in der Nacht oder Morgensteifigkeit	1
2. Asymmetrische Oligoarthritis	2
3. Gesäßschmerz (1 Punkt), alternierender Gesäßschmerz (2 Punkte)	1 o. 2
4. Dactylitis	2
5. Fersenschmerz oder Enthesitis	2
6. Iritis (Uveitis anterior)	2
7. Urethritis oder Cervicitis 1 Monat vor Beginn der Arthritis	1
8. Diarrhö 1 Monat vor Beginn der Arthritis	1
9. Psoriasis, oder chron. entzündl. Darmerkrankung	2
B. Röntgenologische Veränderungen	
10. Sakroiliitis (Grad 2 beidseits oder Grad 3 einseits)	3
C. Prädisponierende genetische Faktoren	
11. HLA-B27-Positivität oder positive Familienanamnese für SpA	2
D. Ansprechen auf die Therapie mit NSAIDs	
12. Gutes Ansprechen auf NSAIDs	2
Gesamtpunktzahl \geq 6 Punkte klassifiziert SpA	
Gesamtpunktzahl = 5 Punkte klassifiziert mögliche SpA	

ESSG-Kriterien zur Klassifikation von Spondyloarthritis [28]



VERÖFFENTLICHUNGEN

Teile dieser Dissertation wurden auf nationalen und internationalen wissenschaftlichen Kongressen präsentiert und/oder in Zeitschriften veröffentlicht:

Vollpublikation

- 1 Brandt HC, Spiller I, Song IH, **Vahldiek JL**, Rudwaleit M, Sieper J. Performance of Referral Recommendations in Patients with Chronic Back Pain and Suspected Axial Spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2007 Nov; 66(11):1479-1484.

Kongressbeiträge

- 2 Rudwaleit M, **Vahldiek JL**, Brandt H, Appel H, Haibel H, Song, IH, Zinke S, Karberg K, Spiller I, Sieper J. Evaluation of the ASAS Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis, a Diagnostic Algorithm and the Probability Approach (likelihood ratio product) in Diagnosing Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheum 2009;60(10):S202.
- 3 Brandt HC, Song I, Amtenbrink A, Spiller I, Appel H, **Vahldiek JL**, Sieper J, Rudwaleit M. Axial Spondyloarthritis (SpA) in Men and Women - No Major Differences Between the Genders in Regard to Clinical and Demographic Aspects. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl II):380.
- 4 Brandt HC, Song I, Spiller I, Appel H, **Vahldiek JL**, Sieper J, Rudwaleit M. Similar Clinical Presentations in Established (Radiographic) and Early (Pre-Radiographic) Ankylosing Spondylitis (AS). Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl II):63.
- 5 Rudwaleit M, **Vahldiek JL**, Wenz J, et al. Sensitivity and Specificity of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Sacroiliac Joints in Patients With Suspected Early Ankylosing Spondylitis. Arthritis Rheum 2006;54(9):S793.

Weitere Kongressbeiträge von Janis L. Vahldiek

- 6 **Vahldiek JL**, Rudwaleit M, Spiller I, Sieper J. Early Referral Recommendations for Axial Spondyloarthritis - Evaluation of Two Screening Strategies. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3):92.
- 7 Poddubnyy D, **Vahldiek JL**, Spiller I, Buss B, Rudwaleit M, Sieper J. Screening for Axial Spondyloarthritis in a Primary Care: Comparison of Two Strategies in a Multicenter Prospective Study. *Arthritis Rheum* 2010;62(10):S915.
- 8 Brandt HC, Song I, Spiller I, Appel H, **Vahldiek JL**, Sieper J, Rudwaleit M. Differences in Demographic and Clinical Aspects in Axial Spondyloarthritis (SpA) Dependant on Age of Disease Onset. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl II):390.
- 9 Brandt HC, Song I, Spiller I, Appel H, **Vahldiek JL**, Sieper J, Rudwaleit M. Evaluation of Clinical Tests for Sacroiliitis and Spinal Mobility for Diagnosing Axial Spondyloarthritis (SpA). *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl II):390.
- 10 Rudwaleit M, Wenz J, **Vahldiek JL**, et al. Evaluation of the Diagnostic Algorithm and the Probability Approach (Likelihood Ratio Product) in Diagnosing Patients With Early Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):S468.
- 11 Brandt HC, **Vahldiek JL**, et al. Effective Application of Early Referral Recommendations for Axial Spondyloarthritis in Patients With Chronic Back Pain in Daily Clinical Practice. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):S713.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich, Janis L. Vahldiek, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Frühdiagnose der axialen Spondyloarthritis - Validierung eines neuen Screening-Verfahrens bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz" selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 11. Juni 2011

Unterschrift

DANKSAGUNG

Herzlichster Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Joachim Sieper und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Martin Rudwaleit für das Überlassen der Aufgabenstellung und für die durchgehend hervorragende persönliche Betreuung während der Ausarbeitung. Das Heranführen an die Thematik, die zahlreichen Literaturempfehlungen und die umfassende Diskussion der Ergebnisse haben wesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen. Martin Rudwaleit möchte ich ganz besonders für seine Geduld, für die produktive Zusammenarbeit und für die motivierenden Worte während der Examenszeit danken.

Ohne das Studienteam der Rheumatologie am Campus Benjamin Franklin wäre diese Arbeit nicht entstanden. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Henning Brandt für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und das Diskutieren der Ergebnisse. Darüber hinaus möchte ich insbesondere Frau Beate Buß für die umfangreiche Unterstützung in den letzten Jahren von Herzen danken. Weiterhin danke ich den Ärzten der rheumatologischen Studienambulanz, die die Patientenversorgung im Rahmen dieser Arbeit sicherstellten: Anna Amtenbrink, Priv.-Doz. Dr. med. Heiner Appel, Dr. med. Hiltrun Haibel, Dr. med. In-Ho Song und Inge Spiller.

Meinen Eltern, Angelika und Lutz, möchte ich für die liebevolle Unterstützung in allen Bereichen des Lebens danken und dafür, dass sie mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten.

CURRICULUM VITAE

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.