

DISSERTATION

Spondyloarthritis bei akuter anteriorer Uveitis: Screening,  
Diagnose und klinischer Verlauf

Spondyloarthritis in patients with acute anterior uveitis:  
screening, diagnosis and clinical course

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hanna Sophia Müllner

Erstbetreuung: Prof. Dr. Denis Poddubnyy

Datum der Promotion: 29.11.2024

## Vorwort

Teilergebnisse der Arbeit wurden veröffentlicht in:

1. **Keep an Eye on the Back: Spondyloarthritis in Patients With Acute Anterior Uveitis. Arthritis Rheumatol. 2022. (1)**

Judith Rademacher, Hanna Müllner, Torsten Diekhoff, Hildrun Haibel, Sabrina Igel, Dominika Pohlmann, Fabian Proft, Mikhail Protopopov, Valeria Rios Rodriguez, Murat Torgutalp, Uwe Pleyer, Denis Poddubnyy

Zudem wurden Teilergebnisse vorab im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse veröffentlicht:

1. **Veröffentlichung im Abstract Book auf dem Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2022, 01.06. - 04.06.2022:**

„Keep an Eye on the Back: Spondyloarthritis in Patients with Acute Anterior Uveitis“

Judith Rademacher, Hanna Müllner, Torsten Diekhoff, Hildrun Haibel, Sabrina Igel, Dominika Pohlmann, Fabian Proft, Mikhail Protopopov, Valeria Rios Rodriguez, Murat Torgutalp, Uwe Pleyer, Denis Poddubnyy

2. **Posterpräsentation auf dem Deutschen Rheumatologiekongress DGRh 2022, 31.08. - 03.09.2022:**

„Den Rücken im Auge behalten: Spondyloarthritis bei Patient:innen mit akuter anteriorer Uveitis“

Judith Rademacher, Hanna Müllner, Torsten Diekhoff, Hildrun Haibel, Sabrina Igel, Dominika Pohlmann, Fabian Proft, Mikhail Protopopov, Valeria Rios Rodriguez, Murat Torgutalp, Uwe Pleyer, Denis Poddubnyy

## Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>2</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>10</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>12</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>13</b>
1.1 Spondyloarthritis .....	13
1.1.1 Axiale Spondyloarthritis .....	13
1.1.1.1 Klinik der axialen Spondyloarthritis.....	13
1.1.1.2 Klassifikationskriterien .....	14
1.1.1.2.1 Klassifikationskriterien für klinische Studien.....	14
1.1.1.2.2 Röntgenologische Klassifikation .....	15
1.1.2 Periphere Spondyloarthritis .....	16
1.1.3 Epidemiologie.....	17
1.1.4 Pathogenese .....	17
1.1.5 Assessment.....	17
1.1.6 Diagnostik der Spondyloarthritis.....	19
1.1.7 Prognosefaktoren.....	20
1.1.8 Therapie .....	20
1.1.8.1 Nichtsteroidale Antirheumatika .....	21
1.1.8.2 Conventional Synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs .....	22
1.1.8.3 Glukokortikoide.....	22
1.1.8.4 Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs .....	22
1.1.8.5 Targeted Synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs .....	24
1.2 Uveitis.....	25
1.2.1 Epidemiologie.....	25
1.2.2 Pathogenese .....	26
1.2.3 Akute anteriore Uveitis.....	27
1.2.3.1 Klinik der akuten anterioren Uveitis .....	28
1.2.3.2 Diagnostik der akuten anterioren Uveitis.....	28
1.2.4 Therapie .....	29
1.3 Zusammenhang zwischen der akuten anterioren Uveitis und der Spondyloarthritis .....	31
1.4 Fragestellung der Arbeit .....	32

<b>2 Methodik</b> .....	<b>34</b>
2.1 Studiendesign .....	34
2.1.2 Einwilligung und Patient:inneninformation .....	34
2.2 Studiendurchführung .....	35
2.3 Datenerhebung .....	36
2.3.1 Fragebögen .....	37
2.3.1.1 Ärzt:innenfragebogen.....	37
2.3.1.2 Patient:innenfragebogen.....	38
2.3.2 Körperliche Untersuchung .....	38
2.3.3 Blutuntersuchung .....	39
2.3.4 Schirmer-Test.....	40
2.3.5 Stuhluntersuchung .....	40
2.3.6 Bildgebung .....	40
2.4 Statistische Auswertung .....	41
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>43</b>
3.1 Studienpopulation .....	43
3.1.1 Demografische und klinische Daten der Patient:innenkohorte.....	43
3.2 Vergleich demografischer und klinischer Daten zwischen Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis.....	44
3.2.1 Gruppenvergleich zur Baseline .....	44
3.2.2 Gruppenvergleich nach einem Jahr .....	47
3.3 Klinischer Verlauf bei Patient:innen mit Spondyloarthritis.....	50
3.4 Subgruppenanalyse von Patient:innen mit Spondyloarthritis mit und ohne bDMARD-Therapie .....	52
3.4.1 Gruppenvergleich zur Baseline .....	52
3.4.2 Gruppenvergleich nach einem Jahr .....	54
3.5 Ergebnisse der logistischen Regression.....	56
3.6 Ophthalmologische Manifestationen bei Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis .....	57
3.6.1 Gruppenvergleich zwischen Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis.....	57
3.6.1.1 Anzahl und Häufigkeit der akuten anterioren Uveitis.....	57
3.6.1.2 Lokalisation der akuten anterioren Uveitis .....	59
3.6.1.3 Ausprägung der akuten anterioren Uveitis.....	59
3.6.2 Gruppenvergleich zwischen Patient:innen mit und ohne aktiver, akuter anteriorer Uveitis.....	61
3.6.2.1 Klinische Eigenschaften zur Baseline .....	61
3.6.2.2 Klinische Eigenschaften von Patient:innen mit Spondyloarthritis zur Baseline .....	63
3.6.3 Gruppenvergleich zwischen Patient:innen mit Spondyloarthritis mit und ohne bDMARD-Therapie.....	66

3.6.3.1 Anzahl und Rezidivhäufigkeit der akuten anterioren Uveitis zur Baseline .....	66
3.6.3.2 Anzahl und Rezidivhäufigkeit der akuten anterioren Uveitis nach einem Jahr .....	67
3.6.4 Vergleich der Anzahl an Uveitisepisoden 12 Monate vor und 12 Monate nach Einnahme von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren .....	67
3.6.5 Subgruppenanalyse von Patient:innen mit und ohne Rezidiv einer akuten anterioren Uveitis nach einem Jahr .....	68
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>72</b>
4.1 Häufigkeit der Spondyloarthritis in der Patient:innenkohorte .....	72
4.2 Eigenschaften der Patient:innen mit akuter anteriorer Uveitis und Spondyloarthritis .....	73
4.3 Einfluss der Therapie auf Patient:innen mit akuter anteriorer Uveitis und Spondyloarthritis .....	75
4.4 Ausprägung der akuten anterioren Uveitis bei Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis .....	76
4.5 Rezidivierende akute anteriore Uveitis bei Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis .....	78
4.6 Stärken und Limitationen .....	80
4.7 Schlussfolgerung und Ausblick .....	81
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>83</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>99</b>
<b>Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....</b>	<b>100</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>102</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>104</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>105</b>
<b>Bescheinigung der statistischen Beratung .....</b>	<b>106</b>

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Übersicht des Ärzt:innenfragebogens .....	37
<b>Tabelle 2:</b> Demografische und klinische Eigenschaften der Patient:innen mit akuter anteriorer Uveitis mit und ohne Spondyloarthritis zur Baseline .....	44
<b>Tabelle 3:</b> Demografische und klinische Eigenschaften der Patient:innen mit akuter anteriorer Uveitis mit und ohne Spondyloarthritis ein Jahr nach Studieneinschluss .....	48
<b>Tabelle 4:</b> Gegenüberstellung der 1-Jahresdaten der Patient:innen mit Spondyloarthritis .....	50
<b>Tabelle 5:</b> Vergleich klinischer Parameter zwischen Patient:innen mit Spondyloarthritis mit und ohne bDMARD-Therapie zur Baseline .....	53
<b>Tabelle 6:</b> Vergleich klinischer Parameter zwischen Patient:innen mit Spondyloarthritis mit und ohne bDMARD-Therapie ein Jahr nach Studieneinschluss .....	55
<b>Tabelle 7:</b> Potenziell assoziierte Faktoren mit der Diagnose einer Spondyloarthritis bei Patient:innen mit akuter anteriorer Uveitis - Ergebnisse der logistischen Regression .....	57
<b>Tabelle 8:</b> Anzahl und Häufigkeit der akuten anterioren Uveitis bei Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis zur Baseline .....	58
<b>Tabelle 9:</b> Klinische Manifestation der akuten anterioren Uveitis bei Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis zur Baseline .....	60
<b>Tabelle 10:</b> Vergleich von klinischen Eigenschaften der Spondyloarthritis bei Patient:innen mit und ohne aktiver akuter anteriorer Uveitis zur Baseline .....	61
<b>Tabelle 11:</b> Vergleich von klinischen Eigenschaften der Spondyloarthritis bei Patient:innen mit Spondyloarthritis mit und ohne aktiver akuter anteriorer Uveitis zur Baseline .....	64
<b>Tabelle 12:</b> Anzahl und Häufigkeit der akuten anterioren Uveitis bei Patient:innen mit Spondyloarthritis mit und ohne bDMARD-Therapie zur Baseline...	66
<b>Tabelle 13:</b> Anzahl und Häufigkeit bei Patient:innen mit Spondyloarthritis mit und ohne bDMARD-Therapie ein Jahr nach Studieneinschluss .....	67
<b>Tabelle 14:</b> Subgruppenanalyse von Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis mit und ohne Rezidiv einer akuten anterioren Uveitis nach einem Jahr .....	69

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> ASAS-Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis .....	15
<b>Abbildung 2:</b> Therapieschema der Spondyloarthritis nach den ASAS/EULAR-Empfehlungen .....	24
<b>Abbildung 3:</b> Fotografien der Spaltlampenuntersuchung von der akuten anterioren Uveitis .....	29
<b>Abbildung 4:</b> Übersicht des Studienablaufs .....	36
<b>Abbildung 5:</b> Lokalisation der akuten anterioren Uveitis bei Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis zur Baseline .....	59
<b>Abbildung 6:</b> Anzahl der akuten anterioren Uveitisepisoden 12 Monate vor und 12 Monate nach Einnahme von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren.....	68

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AAU</b>	Akute anteriore Uveitis
<b>AS</b>	Ankylosierende Spondylitis
<b>ASAS</b>	Assessment of SpondyloArthritis international Society
<b>ASDAS</b>	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
<b>ASDAS-CRP</b>	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score- C-reaktives Protein
<b>ASDAS-ESR</b>	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score- Erythrozytensedimentationsrate
<b>axSpA</b>	axiale Spondyloarthritis
<b>BASDAI</b>	Bath-Ankylosing-Spondylitis-Disease-Activity-Index
<b>BASFI</b>	Bath-Ankylosing-Spondylitis-Functional-Index
<b>BASMI</b>	Bath-Ankylosing-Spondylitis-Metrology-Index
<b>bDMARD</b>	biologic Disease Modifying Antirheumatic Drug
<b>BSG</b>	Blutsenkungsgeschwindigkeit
<b>CED</b>	chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>csDMARD</b>	conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drug
<b>CT</b>	Computertomografie
<b>DMARD</b>	Disease Modifying Antirheumatic Drug
<b>DUET</b>	Dublin Uveitis Evaluation Tool
<b>EULAR</b>	European Alliance of Associations for Rheumatology
<b>ESR</b>	Erythrozytensedimentationsrate
<b>GESPIC</b>	GErman SPondyloarthritis Inception Cohort
<b>HLA</b>	Humanes Leukozytenantigen
<b>IL</b>	Interleukin
<b>IQA</b>	Interquartilsabstand
<b>JAK</b>	Januskinase
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>nr-axSpA</b>	nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis



<b>NRS</b>	Numerische Rating-Skala
<b>NSAR</b>	Nichtsteroidale Antirheumatika
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>pSpA</b>	periphere Spondyloarthritis
<b>r-axSpA</b>	röntgenologische axiale Spondyloarthritis
<b>SIG</b>	Sakroiliakalgelenke
<b>SpA</b>	Spondyloarthritis
<b>STIR</b>	Short-Tau-Inversion-Recovery-Sequenz
<b>SUN</b>	Standardization of Uveitis Nomenclature
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
<b>tsDMARD</b>	targeted synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drug
<b>VAS</b>	Visuelle Analogskala
<b>VIBE</b>	Volumetric Interpolated Breath-hold Examination

## **Zusammenfassung**

**Einleitung:** Die akute anteriore Uveitis (AAU) ist die häufigste extramuskuloskeletale Manifestation der Spondyloarthritis (SpA) und kann das erste Symptom sein, mit dem sich Patient:innen bei Ärzt:innen vorstellen. Somit können Ophthalmolog:innen zur Frühdiagnose einer SpA beitragen. Ziel dieser Arbeit war es daher, Faktoren zu identifizieren, die mit dem Vorliegen einer SpA bei Patient:innen mit Uveitis assoziiert sind sowie den Krankheitsverlauf von AAU-Patient:innen mit und ohne zugrundeliegender SpA zu untersuchen.

**Methodik:** Hierfür wurden die 1-Jahresdaten von 189 AAU-Patient:innen der prospektiven GERman SPondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) - Uveitis Kohorte ausgewertet. Bei Studieneinschluss erhielten alle Patient:innen eine Magnetresonanztomographie der Sakroiliakalgelenke und hiernach die Diagnose oder den Ausschluss einer SpA. AAU-Patient:innen mit und ohne SpA sowie weitere Subgruppen der AAU-Patient:innen wurden mittels exaktem Test nach Fisher und Mann-Whitney-U-Test zur Baseline und nach einem Jahr verglichen. Eine multivariable logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um die Assoziation ausgewählter Faktoren mit dem Vorhandensein einer SpA zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zu untersuchen. Der 1-Jahres-Verlauf der klinischen Eigenschaften der AAU-Patient:innen mit zugrundeliegender SpA wurde mittels Wilcoxon- und McNemar-Test untersucht.

**Ergebnisse:** Bei 106 von 189 AAU-Patient:innen lag zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine SpA vor, bei 70 % der SpA-Patient:innen wurde die SpA-Diagnose im Rahmen der Studie zum ersten Mal gestellt. Psoriasis, männliches Geschlecht, erhöhtes CRP und HLA-B27 Positivität waren unabhängig mit dem Vorhandensein einer SpA bei AAU-Patient:innen assoziiert. Patient:innen mit SpA zeigten nach einem Jahr eine signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivitätsparameter im Vergleich zur Baseline. Die AAU trat bei SpA-Patient:innen meist unilateral auf und hatte eine starke Tendenz zum Rezidiv, nicht selten des kontralateralen Auges. Jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Ausprägung sowie der Rezidivhäufigkeit der AAU bei Patient:innen mit SpA im Vergleich zu Patient:innen ohne SpA über einen Zeitraum von einem Jahr.

**Schlussfolgerung:** Bei Patient:innen mit AAU liegt häufig eine zugrundeliegende SpA vor, die meist unerkannt ist. Es zeigte sich über den Zeitraum von einem Jahr kein

signifikanter Unterschied in der Ausprägung und der Häufigkeit der AAU zwischen Patient:innen mit und ohne zugrundeliegender SpA.

## **Abstract**

**Introduction:** Acute anterior uveitis (AAU) is the most common extramusculoskeletal manifestation of spondyloarthritis (SpA) and may be the first reason to consult a physician. Therefore, ophthalmologists can contribute to the early diagnosis of SpA. The aim of this study was to identify factors associated with the presence of SpA in patients with uveitis and to analyse the course of disease in AAU patients with and without underlying SpA.

**Methods:** The one-year data of 189 AAU patients of the prospective GERman SPondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) - Uveitis Cohort were analysed. At baseline, all patients underwent magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints and were diagnosed with or excluded from SpA accordingly. AAU patients with and without SpA, as well as other subgroups of AAU patients, were compared using Fisher's exact test and Mann-Whitney U test at baseline and at one-year follow-up. A multivariable logistic regression analysis was performed to investigate the association of selected factors with the presence of SpA at baseline. The one-year course of clinical characteristics of AAU patients with underlying SpA was examined using Wilcoxon and McNemar test.

**Results:** 106 out of 189 AAU patients were diagnosed with SpA at study inclusion, 70% of the SpA patients were diagnosed for the first time with SpA during the study. Psoriasis, male sex, elevated CRP and HLA-B27 positivity were independently associated with the presence of SpA in AAU patients. Patients with SpA showed a significant improvement in disease activity parameters at one year compared with baseline. AAU was mostly unilateral in patients with SpA and had a strong tendency to recur, often in the contralateral eye. However, there was no significant difference in the presentation and frequency of recurrence of AAU in patients with SpA compared to patients without SpA over a period of one year.

**Conclusion:** Patients with AAU frequently have underlying SpA which is often undiagnosed. Over a one-year period, there was no significant difference in the presentation and frequency of AAU between patients with and without underlying SpA.

## **1 Einleitung**

### **1.1 Spondyloarthritis**

Die Spondyloarthritiden (SpA) sind eine heterogene Gruppe von entzündlichen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, die gemeinsame klinische und genetische Merkmale aufweisen (2, 3). Beispielsweise sind diese häufig vergesellschaftet mit extramuskuloskelettalen Manifestationen wie Psoriasis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und Uveitis (2, 4). Unter dem Begriff der SpA werden folgende Krankheitsbilder zusammengefasst: die axiale Spondyloarthritis (axSpA), die Psoriasisarthritis, die Enteropathie-assoziierten Arthritiden, die reaktive Arthritis und die undifferenzierte SpA (2). Die Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) teilt die SpA in zwei große Gruppen ein: die axSpA und die periphere (pSpA) (4, 5).

#### **1.1.1 Axiale Spondyloarthritis**

Die axSpA ist eine entzündlich rheumatische Systemerkrankung, die vor allem das Achsenskelett, das heißt die Sakroiliakalgelenke (SIG) und zum Teil die Wirbelsäule betrifft (2). Diese lässt sich anhand der modifizierten New-York-Kriterien in die röntgenologische axiale Spondyloarthritis (r-axSpA) / ankylosierende Spondylitis (AS), die im deutschen Sprachgebrauch auch als Morbus Bechterew bezeichnet wird, und in die nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA) einteilen (siehe 1.1.1.2.2) (6). Die nr-axSpA kann als Frühform einer axSpA gewertet werden (2). In etwa 10 % der Fälle entwickelt sich aus der nr-axSpA eine r-axSpA innerhalb von 2 Jahren (7, 8). Patient:innen mit nr-axSpA zeigen im Röntgenbild keine definitive Sakroiliitis, präsentieren sich jedoch mit den passenden klinischen Symptomen und entzündlichen Veränderungen in der Magnetresonanztomografie (MRT) (9).

##### **1.1.1.1 Klinik der axialen Spondyloarthritis**

Das Leitsymptom der axSpA sind chronische Rückenschmerzen des unteren Rückens und des Beckens mit eingeschränkter Beweglichkeit der Wirbelsäule, insbesondere der Lendenwirbelsäule (2). Häufig handelt es sich hierbei um einen entzündlichen Rückenschmerz (2). Dieser liegt laut ASAS-Kriterien vor, wenn mindestens vier der folgenden Kriterien erfüllt sind (10):

- Alter bei Beginn < 40 Jahre

- langsamer Beginn
- Besserung bei Bewegung
- keine Besserung in Ruhe
- nächtliche Schmerzen (mit Besserung nach dem Aufstehen)

Charakteristisch für diese Erkrankung ist ein schleichender Beginn der Rückenschmerzen sowie eine Morgensteifigkeit über mehr als 30 Minuten vor allem im Bereich des unteren Rückens (3). Durch körperliche Bewegung können diese Schmerzen gelindert werden, während Ruhephasen zu keiner Verbesserung führen (2). Typischerweise erreichen die Schmerzen ihr Maximum vor allem in der zweiten Hälfte der Nacht und führen zum Erwachen der Patient:innen (2).

Neben den axialen Manifestationen treten bei etwa 30-50 % der Patient:innen eine periphere Arthritis und Enthesitis auf (2). Überwiegend handelt es sich bei der Arthritis um einen asymmetrischen Befall der großen Gelenke der unteren Extremität (2). Die Enthesitis manifestiert sich am häufigsten an der Achillessehne und der Plantarfaszie des Calcaneus (2). Eine weitere, aber eher seltene extraaxiale Manifestation ist die Daktylitis. Hierbei handelt es sich um eine Schwellung des Fingers oder der Zehe (2).

Nicht selten kann es auch zu extramuskuloskelettalen Manifestationen kommen (3). Hierbei zählt die akute anteriore Uveitis (AAU) zu der häufigsten extramuskuloskelettalen Manifestation (11). In der Literatur wird die Häufigkeit der AAU bei Patient:innen mit SpA zwischen 21 % und 33 % angegeben (12-14). Charakteristisch für die AAU im Rahmen einer SpA ist ein plötzlicher Beginn der Symptomatik, ein unilaterales Auftreten und eine Tendenz zum Rezidiv, nicht selten im kontralateralen Auge (2). Weitere extramuskuloskelettale Manifestationen sind die Psoriasis und CEDs, wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (15, 16).

Die axSpA kann für Patient:innen eine erhebliche körperliche und soziale Belastung darstellen und die Arbeit oder den Schulbesuch beeinträchtigen (17, 18).

### **1.1.1.2 Klassifikationskriterien**

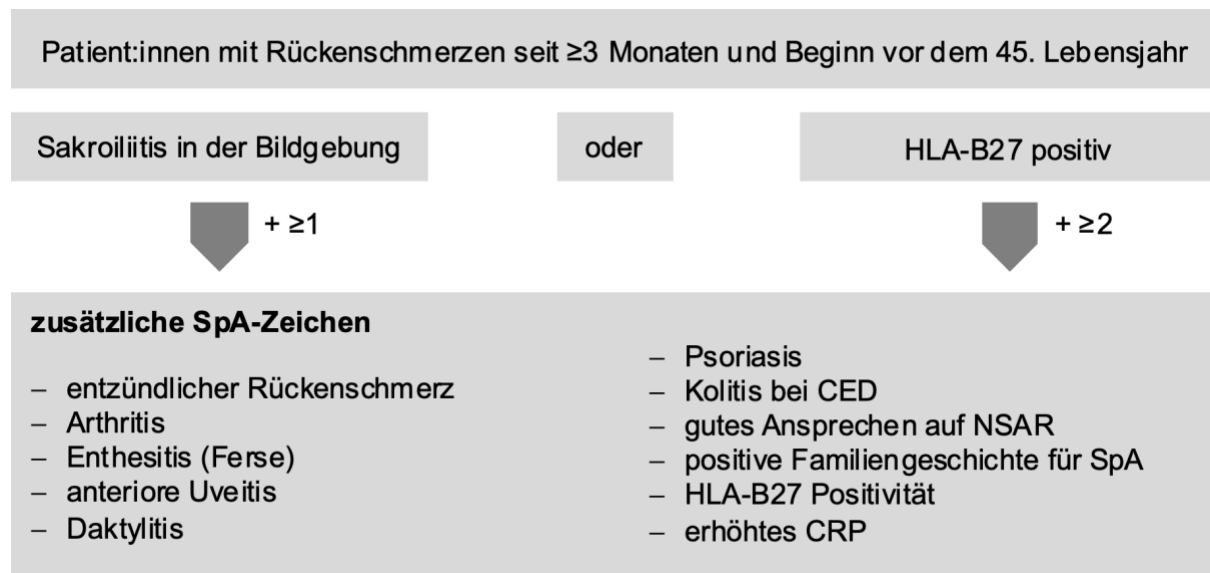
#### **1.1.1.2.1 Klassifikationskriterien für klinische Studien**

Die ASAS-Klassifikationskriterien für axSpA beinhalten als Einschlusskriterien unklare chronische Rückenschmerzen mit einem Beginn vor dem 45. Lebensjahr (4). Außerdem muss eine Sakroiliitis in der Bildgebung (MRT oder Röntgenbild) mit

mindestens einem weiteren Nebenkriterium oder ein positives humanes Leukozytenantigen B27 (HLA-B27) mit mindestens zwei Nebenkriterien vorliegen (4).

Die Nebenkriterien beinhalten Rückenschmerzen von entzündlichem Charakter, periphere Arthritis, Enthesitis, Uveitis, Daktylitis, Psoriasis, CED, positive Familienanamnese für SpA, HLA-B27 Positivität, erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und ein gutes Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (4).

Diese Klassifikationskriterien dienen zwar nicht der Diagnostik (sie sollten primär zur Bildung homogener Patient:innengruppen im Rahmen von klinischen Studien verwendet werden), bieten jedoch eine gute Orientierung im klinischen Alltag bezüglich der für die Diagnosestellung relevanten Parameter (2). Abbildung 1 bietet eine grafische Übersicht der ASAS-Kriterien.



**Abbildung 1:** ASAS-Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis

*Abkürzungen: CED = chronisch entzündliche Darmerkrankungen, CRP = C-reaktives Protein, HLA-B27 = humanes Leukozytenantigen B27, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, SpA = Spondyloarthritis*  
*Quelle: Angepasst von Rudwaleit et al. (4)*

### 1.1.1.2.2 Röntgenologische Klassifikation

Die modifizierten New-York-Kriterien bilden die Basis für die röntgenologische Klassifizierung der axSpA (6). Diese teilen die Sacroiliitis anhand der röntgenologischen Veränderungen in fünf Schweregrade ein, die von Grad 0 = normal bis Grad 4 = vollständige Ankylosierung reichen (6).

Liegt eine definitive radiographische Sakroiliitis ( $\geq 2$  beidseits oder  $\geq 3$  unilateral) vor, wird die axSpA als röntgenologisch klassifiziert, anderenfalls als nicht-röntgenologisch (19).

### 1.1.2 Periphere Spondyloarthritis

Im Vergleich zur axSpA steht bei der pSpA nicht das Achsenskelett im Vordergrund. Die Patient:innen präsentieren sich typischerweise mit asymmetrischen Arthritiden, Enthesitiden und/oder Daktylitiden der unteren Extremität. Wie auch bei der axSpA können extramuskuloskelettale Manifestationen wie Psoriasis, CEDs und AAU auftreten (20). De Winter et al. haben gezeigt, dass Rückenschmerzen nicht nur bei Patient:innen mit axSpA sondern auch bei Patient:innen mit pSpA auftraten (100 % vs. 21 %) (20). Ebenso wurden bei Patient:innen mit axSpA auch periphere Symptome festgestellt (20).

Meist sind Patient:innen mit einer pSpA bei Krankheitsbeginn älter als Patient:innen mit einer axSpA (21). Die Zeit bis zur Diagnosestellung ist meist kürzer, da pSpA Patient:innen sich mit objektivierbaren klinischen Symptomen präsentieren (Arthritis oder Daktylitis) (20, 21). Die Diagnose der pSpA wird vor allem klinisch gestellt. Im Gegensatz zur axSpA werden zur bildgebenden Diagnostik vorzugsweise die Sonografie und die MRT verwendet (22).

Es wurden für die pSpA ebenso wie für die axSpA, ASAS-Klassifikationskriterien entwickelt, die vor allem in Studien Anwendung finden (5). Als Einschlusskriterium muss eine Arthritis und/oder eine Enthesitis und/oder eine Daktylitis vorliegen (5). Zusätzlich muss:

- mindestens eines der folgenden SpA-Zeichen: Uveitis, Psoriasis, CED, vorangegangene Infektion, HLA-B27, Sakroiliitis in der Bildgebung
- oder**
- mindestens zwei der folgenden SpA-Zeichen: Arthritis, Enthesitis, Daktylitis, entzündlicher Rückenschmerz in der Vergangenheit, positive Familienanamnese für SpA

vorliegen (5).



### 1.1.3 Epidemiologie

Die Prävalenz der heterogenen Gruppe der SpA liegt zwischen 1-2 % in Mitteleuropa (23). Hierbei gibt es regionale Unterschiede in der Prävalenz, was unter anderem durch die unterschiedliche Häufigkeit des HLA-B27-Allels in der Bevölkerung erklärt werden kann (24).

Für die r-axSpA liegt die Prävalenz in Deutschland bei 0,3-0,5 %, während sie weltweit zwischen 0,1-1,4 % liegt (25). Von der r-axSpA sind mit einem Verhältnis von 2-3:1 mehr Männer als Frauen betroffen, wohingegen die Geschlechterverteilung bei der nr-axSpA gleich ist (15, 26).

Meist beginnt die axSpA zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr (2). HLA-B27 positive Patient:innen erkranken rund 5 Jahre früher als HLA-B27 negative Patient:innen (15, 27).

### 1.1.4 Pathogenese

Die SpA ist eine entzündliche Erkrankung (2). Sie entsteht aufgrund von einem komplexen Zusammenspiel zwischen genetischer Prädisposition (vor allem HLA-B27 Positivität) und externen Triggern (2, 11). Hierunter zählen unter anderem das Mikrobiom, eine gestörte Hautbarriere, mechanischer Stress und eine Infektion (2, 11). Diese Faktoren führen anschließend zu einer Aktivierung des Immunsystems (11). Die Mechanismen für das Auftreten der Entzündung in bestimmten Bereichen des Körpers, wie beispielsweise dem Achsenskelett bei der axSpA, sind noch nicht vollständig bekannt (11, 28).

### 1.1.5 Assessment

Die Beeinträchtigung der Patient:innen durch die Krankheit kann anhand von verschiedenen Fragebögen und Untersuchungen bewertet werden (3). Folgende Fragebögen werden von der ASAS-Gruppe vorgeschlagen (29):

- Der Patient:innenfragebogen **Bath-Ankylosing-Spondylitis-Disease-Activity-Index** (BASDAI) erfasst die Krankheitsaktivität der Patient:innen (30, 31). Dabei werden sechs Fragen zu fünf wesentlichen Symptomen der SpA gestellt. Diese umfassen die Ausprägung von Müdigkeit, Rückenschmerzen, peripherer Arthritis, Enthesitis und Morgensteifigkeit. Jede Frage wird von 0 (= schlechtesten Wert) bis 10 (= günstigster Wert) beantwortet. Da in den

letzten beiden Fragen das gleiche Symptom (Morgensteifigkeit) erfasst wird, wird der Durchschnitt der beiden Werte zur Berechnung des Mittelwertes der fünf Einzelergebnisse herangezogen. Ab einer Punktezahl von 4 handelt es sich um eine hohe Krankheitsaktivität.

- Der **Bath-Ankylosing-Spondylitis-Funktional-Index** (BASFI) ermittelt die Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit. Hierbei schätzen sich die Patient:innen in zehn Alltagsaktivitäten anhand einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 0-10 selbst ein. Dabei entspricht 0 einer einfachen Ausübung der Aktivität und 10 einer unmöglichen Ausführung. Anschließend wird der Mittelwert gebildet (32).
- Die Schmerzen können anhand von numerischen (NRS 0-10) oder visuellen Skalen (VAS 0-10) erhoben werden.
- Das globale Patient:innenurteil beinhaltet die Durchschnittsaktivität der Erkrankung während der letzten Woche auf einer NRS oder VAS von 0 bis 10.
- Der **Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index** (BASMI) ermittelt die Bewegungseinschränkung der Wirbelsäule. Dieser Score beinhaltet die Bestimmung der lumbalen Flexion, der lateralen lumbalen Flexion, des maximalen Intermalleolarabstandes, der zervikalen Rotation sowie des Tragus-Wand-Abstands. Dieses Instrument wird jedoch überwiegend im Rahmen von Studien angewendet (33).
- Der **Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score** (ASDAS) kann mithilfe des BASDAIs berechnet werden (34). Dieser dient der Bewertung der Krankheitsaktivität und beinhaltet folgende Werte des BASDAIs: Stärke der Rückenschmerzen (Frage 2), Ausprägung der peripheren Schmerzen (Frage 3) und Stärke und Dauer der Morgensteifigkeit (Frage 6). Zudem werden das globale Patient:innenurteil und der laborchemische Parameter CRP (mg/dl) oder die Erythrozytensedimentationsrate (ESR mm/h) mit einberechnet. Daraus resultieren der ASDAS-CRP und der ASDAS-ESR. Mittels ASDAS kann die Krankheitsaktivität der Patient:innen evaluiert werden:  
<1,3 = inaktive Erkrankung bzw. Remission, 1,3-2,0 = niedrig, 2,1-3,4 = hohe und  $\geq 3,5$  = sehr hohe Krankheitsaktivität (35).

### **1.1.6 Diagnostik der Spondyloarthritis**

Die Diagnose der axSpA basiert auf einer ausführlichen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, der Auswertung von Laborparametern und den Ergebnissen bildgebender Verfahren (36).

Als Laborparameter werden in der Diagnostik der axSpA vorrangig HLA-B27, sowie das CRP und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) bestimmt (3). Allerdings weisen nur 40–60 % der Patient:innen mit axSpA im Verlauf ihrer Erkrankung erhöhte CRP-Werte auf (15, 37-39).

Bei der Diagnosestellung einer SpA werden verschiedene bildgebende Verfahren verwendet. Je nach Lokalisation der Beschwerden und der Fragestellung nach aktiven entzündlichen oder strukturellen Veränderungen kann die geeignete Methode der Bildgebung ausgewählt werden (3).

So wird die konventionelle Röntgentechnik bevorzugt zur Darstellung postentzündlicher knöcherner Strukturveränderungen eingesetzt (3). Bei Patient:innen mit axSpA sind diese in der Mehrzahl der Fälle an den SIG zu finden (2). Auch diese Veränderungen können in allen Etagen der Wirbelsäule auftreten, am häufigsten ist jedoch der thorakolumbale Übergang betroffen (40). Als typische Strukturveränderungen der AS können sich zudem Syndesmophyten an der Wirbelsäule bilden (41). Dabei handelt es sich um Ossifikationen der spinalen Bänder, welche die intervertebralen Bandscheiben überbrücken. Im Spätstadium kann daraus eine sogenannte Bambuswirbelsäule entstehen (3). In der Röntgendiagnostik werden strukturelle Veränderungen dargestellt, die häufig erst Monate bis Jahre nach Krankheitsbeginn auftreten (8). Somit benötigen Patient:innen mit einem unauffälligem oder nicht eindeutigem Röntgenbild und Verdacht auf eine SpA eine MRT-Untersuchung, um vor allem frühe und aktive Entzündungsstadien wie Knochenmarksödeme, Synovitis, Enthesitis und Kapsulitis, diagnostizieren zu können (9, 42). Auch chronische Veränderungen wie Erosionen, Knochenneubildung, subchondrale Sklerosierung und Fettmetaplasien lassen sich mithilfe der MRT darstellen (42). Folgende MRT-Sequenzen sind hilfreich für die Detektion einer axSpA (2):

- Für das Auffinden von aktiven entzündlichen Veränderungen sind die T2-gewichteten Sequenzen mit Fettsuppression, wie beispielsweise die Short-Tau-Inversion-Recovery-Sequenz (STIR) geeignet (2).

- Post-inflammatorische Veränderungen wie Erosionen, Sklerose, Ankylose und Fettläsionen können mittels T1-gewichteter Sequenz gut dargestellt werden (2).

Auch die Computertomografie (CT) der SIG kann in der Diagnostik der SpA eingesetzt werden, um strukturelle Veränderungen (insbesondere Erosionen) nachzuweisen (3). Allerdings wird hierbei empfohlen, dass unter anderem aufgrund der höheren Strahlenexposition die CT nur unter strenger Indikation (meist bei nicht aussagekräftigen MRT-Ergebnissen) angewendet werden sollte (3).

Die Diagnosestellung sollte zudem unter Berücksichtigung der Differenzialdiagnosen erfolgen (3). Die häufigsten Differenzialdiagnosen der axSpA sind degenerative oder mechanische Probleme wie degenerative Bandscheibenerkrankung, Spondylose, kongenitale Fehlbildungen der Wirbelsäule, diffuse idiopathische skeletale Hyperostose, Osteitis condensans ilii und Arthrose der SIGs (2).

### **1.1.7 Prognosefaktoren**

Um den Verlauf der axSpA besser einschätzen zu können, wurden verschiedene Faktoren identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko für eine radiografische Progression sowie funktionellen Einschränkungen assoziiert sind und als Prognosefaktoren dienen (3).

Poddubnyy et al. haben gezeigt, dass sowohl ein erhöhtes CRP, als auch Syndesmophyten und Rauchen bei der Erstvorstellung unabhängig voneinander mit einer röntgenologischen Progression bei Patient:innen mit axSpA assoziiert sind (8, 43). Zudem weisen Männer im Vergleich zu Frauen eine signifikant schnellere röntgenologische Progression auf (43-47). Das Voranschreiten funktioneller Einschränkungen ist mit Rauchen, höherem Alter und fehlender sozialer Unterstützung assoziiert (48-50). Weitere Studien haben gezeigt, dass ein früher Krankheitsbeginn, eine lange Krankheitsdauer und eine Hüftgelenksbeteiligung mit einem ungünstigen Verlauf der axSpA assoziiert sind (51-53).

### **1.1.8 Therapie**

Patient:innen mit axSpA werden mithilfe eines multimodalen Behandlungskonzepts therapiert (3). Ziele der Therapie sind eine Schmerzreduktion, die Hemmung der röntgenologischen Progression sowie der Erhalt der körperlichen Bewegungsfähigkeit und der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit (19). Nicht-pharmakologische Therapieansätze

haben einen hohen Stellenwert in der Therapie der axSpA (54). Diese beinhalten Physiotherapie, regelmäßige körperliche Aktivität, Ergotherapie, Rauchverzicht und Patient:innenedukation (29).

Gemäß den Empfehlungen der ASAS-Gruppe wird zur Erstlinientherapie bei symptomatischen axSpA-Patient:innen die Therapie mit NSAR empfohlen (29). Hierbei sollten mindestens zwei verschiedene NSAR in jeweils maximal tolerierter Dosierung über mindestens vier Wochen eingenommen werden. Falls keine ausreichende Reduktion der entzündlichen Krankheitsaktivität unter dieser Therapie erreicht wird, kann eine Therapie mit biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs (bDMARDs) oder mit targeted synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs (tsDMARDs) in Erwägung gezogen werden (29). Eine Weiterführung dieser Therapie wird empfohlen, wenn nach  $\geq 12$  Wochen eine Verbesserung im ASDAS  $\geq 1,1$  erreicht wurde und der behandelnde Rheumatologe dies befürwortet (29). Eine Übersicht über die Therapie der Spondyloarthritis gemäß den ASAS-Empfehlungen ist in Abbildung 2 dargestellt.

2014 wurden treat-to-target Empfehlungen für die Therapie der SpA herausgegeben (55), die 2017 überarbeitet wurden (56). Bei der treat-to-target-Strategie wird versucht, unter regelmäßigen Kontrollen mit validierten Messwerten und individueller Anpassung der Therapie ein definiertes Behandlungsziel zu erreichen (57). Als Hauptziel für die SpA wurde die Remission festgelegt, als alternatives Ziel eine niedrige Krankheitsaktivität (56). Bei der axSpA wurde als Remission ein niedriger ASDAS-Wert von  $<1,3$  gewertet (55).

### **1.1.8.1 Nichtsteroidale Antirheumatika**

Da NSAR hochwirksam bei der Reduktion von Rückenschmerzen und -steifigkeit bei Patient:innen mit axSpA sind, werden diese als Erstlinientherapie bei axSpA Patient:innen empfohlen (2, 29). Hierbei sollte sich die Gabe der NSAR nach den Symptomen der Patient:innen richten. Falls erforderlich, kann eine kontinuierliche Therapie so lange weitergeführt werden, wie dies für eine gute Symptomkontrolle notwendig ist (29). Bei Patient:innen in Remission kann eine Dosisreduktion oder eine Beendigung erwogen werden (2). In Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl der Gebrauch von höheren Dosen an NSAR, als auch der frühzeitige Therapiebeginn zu einer besseren Wirksamkeit führen (58, 59). Bezüglich der Wirksamkeit zwischen den verschiedenen Präparaten konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden

(60). Da NSARs zu möglichen kardiovaskulären und gastrointestinalen Nebenwirkungen führen können, sollten die Dosierung und die Dauer der Therapie fortlaufend kritisch überprüft werden (3). Im Vergleich zu Patient:innen mit mechanisch degenerativ bedingtem Rückenschmerz haben Patient:innen mit axSpA eine deutlich höhere Ansprechrate auf NSAR aufgrund der antientzündlichen Komponente der Medikamente (3).

#### **1.1.8.2 Conventional Synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs**

Conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) wie Methotrexat, Sulfasalazin oder Leflunomid sind generell nicht effektiv in der Therapie der axSpA, können jedoch in der Behandlung von peripheren Manifestationen bei axialer Erkrankung eingesetzt werden (61, 62). Bei Patient:innen mit reiner axialer Manifestation wird eine Therapie mit csDMARDs nicht empfohlen (3). In Ausnahmefällen kann die csDMARD Therapie mit Sulfasalazin vor allem bei Patient:innen mit peripherer Manifestation für einen begrenzten Zeitraum ausprobiert werden (29).

#### **1.1.8.3 Glukokortikoide**

Injektionen mit Glukokortikoiden sind eine Möglichkeit, um Arthritis und Enthesitis zu therapieren. Eine kurzzeitige Hochdosis-Gabe von 50 mg/Tag kann gegebenenfalls einen geringen Effekt auf die Symptome von Patient:innen mit axSpA haben (63). Derzeit wird keine systemische Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden bei Patient:innen mit einer axSpA empfohlen (29).

#### **1.1.8.4 Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs**

Bei Patient:innen, die unter Standardtherapie mit NSAR eine unzureichende Reduktion der Krankheitsaktivität erreichen, können Biologika eingesetzt werden (29). Derzeit sind zwei verschiedene Biologika-Gruppen für die axSpA verfügbar: Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) - Inhibitoren und Interleukin-17A (IL-17A) - Inhibitoren. Folgende TNF- $\alpha$ -Inhibitoren sind aktuell für die Gesamtgruppe der axSpA zugelassen: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab pegol (2). Die Effektivität der verschiedenen Produkte scheint im Hinblick auf muskuloskeletale Zeichen und Symptome vergleichbar zu sein. Hierbei zeigt sich meist ein schneller Therapieerfolg mit einer Verbesserung der Symptome, der CRP-Werte und der

Entzündungszeichen im MRT (2). Der beste Prädiktor für das Ansprechen auf eine TNF- $\alpha$ -Inhibitor-Therapie bei Patient:innen mit axSpA ist das CRP. Der zweitbeste Prädiktor ist die im MRT festgestellte Entzündung (64-67). Im Gegensatz dazu ist die röntgenologische Sakroiliitis kein Prädiktor für das Ansprechen auf die Therapie, denn Patient:innen mit und ohne röntgenologische Sakroiliitis zeigten eine ähnliche Ansprechrate auf eine TNF- $\alpha$ -Inhibitor-Therapie (68). Die Evaluierung des Therapieerfolges sollte mit den gleichen Kriterien erfolgen, die auch zur Initiierung der Therapie verwendet wurden (29). Hierbei kann vorzugsweise der ASDAS, jedoch auch der BASDAI herangezogen werden (29). Für den ASDAS ist eine klinische Verbesserung von  $\geq 1,1$  notwendig, wohingegen für den BASDAI eine Verbesserung von  $\geq 2$  entscheidend ist (29). Zudem wird bei der Entscheidung zur Therapieweiterführung die Meinung der Rheumatolog:innen, die alle potenziellen Risiken und Vorteile mitberücksichtigen, mit einbezogen (29).

Derzeit sind die IL17-A-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab für die axSpA zugelassen. Die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab wurde sowohl bei TNF- $\alpha$ -Inhibitor naiven als auch bei TNF- $\alpha$ -Inhibitor vorbehandelten Patient:innen bestätigt (19). Unter der Therapie kam es nicht nur zu einer Verbesserung der Symptome und Krankheitsaktivität, sondern es bestand zudem auch ein geringeres Risiko der röntgenologischen Progression (69, 70).

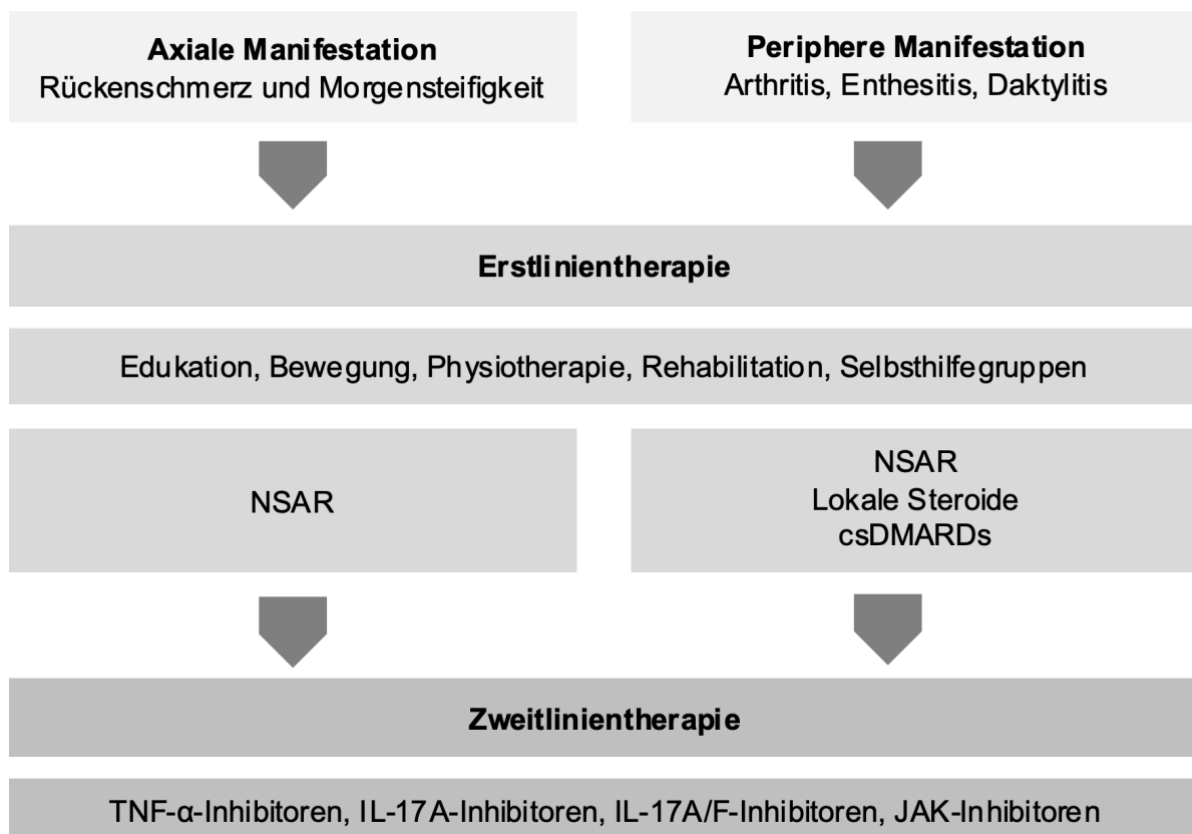
Auch in Phase III Studien für Ixekizumab zeigte sich bei TNF- $\alpha$ -Inhibitor vorbehandelten Patient:innen mit axSpA eine signifikante Verbesserung sowohl der Symptome als auch der röntgenologischen Veränderungen (71, 72). Patient:innen mit nr-axSpA, die nicht auf eine Therapie mit NSAR ansprechen, zeigten unter der Gabe von Ixekizumab eine Verbesserung ihrer klinischen Symptome (73).

Zudem ist der IL-17-A/F-Inhibitor Bimekizumab für die axSpA zugelassen. In Phase III Studien konnte eine gute Wirksamkeit bei axSpA-Patient:innen im Vergleich zu Placebo gezeigt werden (74, 75).

Laut aktuellen ASAS-Leitlinien sollte bei Patient:innen mit rezidivierender Uveitis oder einer CED monoklonale Antikörper bevorzugt werden (29). Demgegenüber sollten Patient:innen mit Psoriasis vorzugsweise einen IL-17A-Inhibitor erhalten (29).

### 1.1.8.5 Targeted Synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs

Aus der Gruppe der tsDMARDs sind derzeit die Januskinase (JAK) -Inhibitoren Upadacitinib und Tofacitinib zugelassen. Diese Wirkstoffe führten bei axSpA- Patient:innen zu einer signifikanten Symptomlinderung (76-78). Beide Präparate können im Vergleich zu den bDMARDs oral verabreicht werden. Upadacitinib ist für die r-axSpA und für die nr- axSpA zugelassen, Tofacitinib jedoch nur für die r-axSpA (76). Aufgrund der größeren klinischen Erfahrung und besseren Datenlage in Bezug auf die Langzeitwirksamkeit und Toxizität der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und IL-17A-Inhibitoren im Vergleich zu den JAK-Inhibitoren, empfehlen die aktuellen ASAS-Leitlinien zuerst die Anwendung eines TNF- $\alpha$ - oder IL-17-Inhibitors (54).



**Abbildung 2:** Therapieschema der Spondyloarthritis nach den ASAS/EULAR-Empfehlungen

*Abkürzungen: ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society, csDMARDs = conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs, EULAR = European Alliance of Associations for Rheumatology, IL-17A = Interleukin-17A, JAK = Januskinase, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, TNF- $\alpha$  = Tumornekrosefaktor  $\alpha$*

*Quelle: Angepasst von Kiltz et al. (3)*



## 1.2 Uveitis

Die Uveitis ist eine Entzündung der Uvea, die sich aus der Iris, dem Ziliarkörper und der Choroidea zusammensetzt (11). Zudem können anliegende Strukturen wie die Cornea, der Glaskörper, die Retina und der Nervus opticus betroffen sein (79). Anhand der anatomischen Lage der Entzündung teilen die Klassifikationskriterien der Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) die Uveitis in folgende Kategorien ein (80):

- anterior (primäre Entzündung der Vorderkammer)
- intermediär (primäre Entzündung des Glaskörpers)
- posterior (primäre Entzündung der Retina oder Choroidea)
- Panuveitis (Entzündung, die alle Komponenten der Uvea betrifft)

Diese Klassifikation erleichtert die Ursachen- und Therapiefindung der Erkrankung (11). Beispielsweise liegt bei der SpA vorrangig eine anteriore Uveitis vor (14).

Weiterhin kann die Uveitis anhand der SUN-Klassifikation noch in folgende Kategorien eingeteilt werden (80):

- Beginn: plötzlich oder schleichend
- Dauer: limitiert ( $\leq 3$  Monate) oder persistierend ( $\geq 3$  Monate)
- Verlauf: akut (plötzlicher Beginn und limitierte Dauer), rezidivierend (zwischen den Rezidiven liegt eine Inaktivität ohne Behandlung von  $\geq 3$  Monaten vor) oder chronisch (persistierende Uveitis mit Rezidiven innerhalb von 3 Monaten nach Therapieende)

Klinisch kann die Uveitis zudem nach ihrer Ursache in die infektiöse (bakteriell, viral, fungal oder parasitär), nicht-infektiöse (mit bekannter oder nicht bekannter systemischer Assoziation) und Masquerade-Syndrom-Uveitis (heterogene Gruppe von Augenerkrankung, die eine chronisch intraokulare Entzündung nachahmen) eingeteilt werden (79). Die nicht-infektiöse Uveitis ist häufig mit einer Systemerkrankung assoziiert (80).

### 1.2.1 Epidemiologie

Aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes variiert die Prävalenz und Inzidenz der Uveitis stark (81). In einer Studie im Norden von Kalifornien wurde die Prävalenz der Uveitis auf 115/100.000 Menschen und die Inzidenz auf 47,1 bis 52,4/100.000 Personen geschätzt (82).

Jede Altersgruppe kann von der Uveitis betroffen sein, jedoch gibt es einen Häufigkeitsgipfel in der Bevölkerung im erwerbsfähigen Alter (83).

Die Uveitis ist verantwortlich für 5-10 % der visuellen Beeinträchtigungen weltweit (84-88). Als eine der häufigsten Ursachen für Erblindung (89) ist die Uveitis für 10 % bis 15 % (90, 91) aller Fälle von Blindheit in den Industrieländern und bis zu 25 % aller Fälle von Erblindung in den Entwicklungsländern verantwortlich (92).

In den Entwicklungsländern tritt häufig eine infektiöse Uveitis auf (30-60 %) (84). Ursächlich ist meist eine Infektion mit einem Herpesvirus oder dem Parasiten *Toxoplasma gondii*. Die nicht-infektiöse Uveitis kommt generell häufiger in den Industrieländern vor (84).

### 1.2.2 Pathogenese

Die Pathophysiologie und immunologischen Mechanismen der nicht-infektiösen Uveitis sind bisher noch nicht vollständig geklärt (11). Es wird vermutet, dass ein Ungleichgewicht zwischen regulatorischen und entzündlichen Mechanismen des Immunsystems zur Pathogenese der Uveitis führt (93). Hierbei scheinen sowohl die genetische Prädisposition (11, 28) als auch die Umgehung des immunprivilegierten Status des Auges (94), die molekulare Mimikry (95), Traumata (96) und Umweltfaktoren eine Rolle zu spielen (93).

HLA-B27 wird mit der Uveitis in Verbindung gebracht (11). Unterschiedliche Theorien erklären den Einfluss von HLA-B27 auf die Pathogenese der Uveitis:

Eine Hypothese beruht darauf, dass HLA-B27 Moleküle auf Zelloberflächen Homodimere bilden können (97). Diese können von Zellen des angeborenen Immunsystems wie T-Zellen, natürlichen Killerzellen und Monozyten erkannt werden und zur Produktion von Zytokinen führen (98). Laut dieser Hypothese könnte HLA-B27 somit unabhängig von Antigenen zu einer Entzündungsreaktion führen (11).

Des Weiteren neigt HLA-B27 dazu, sich falsch zu falten (11). Die fehlgefalteten Proteine lagern sich im endoplasmatischen Retikulum ab und lösen dort die sogenannte ungefaltete Proteinantwort aus, eine komplexe Reaktion der Zelle auf Stress (11, 99). Dies führt unter anderem zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie beispielsweise IL-23 (100) und Interferon-beta (101).

Eine weitere Theorie basiert auf der Tatsache, dass HLA-B27 Antigene wie Peptide von Viren oder intrazellulären Krankheitserregern zytotoxischen CD8+ T-Zellen

präsentiert (11, 102). Diese Antigene können eine Ähnlichkeit mit körpereigenen Peptiden aufweisen oder eigene Peptide sein. In beiden Fällen können diese Antigene uveitogen oder arthritogen werden (102). Dadurch können die T-Zellen autoreaktiv werden und Entzündungen im Auge auslösen (11, 28, 95, 103, 104).

Zudem könnten HLA-B27 abhängige Mechanismen für den Verlust der intestinalen und okulären Toleranz relevant sein und somit auch zur Pathogenese der Uveitis beitragen (105). Studien haben bereits gezeigt, dass HLA-Moleküle die bakterielle Zusammensetzung im Darm beeinflussen (28, 106, 107). Eine Veränderung der Darmbakterien könnte die Durchlässigkeit des Darms verändern (108). Dadurch könnten sich bakterielle Bestandteile über das Blut ausbreiten und beispielsweise in den Gelenken oder im Auge eine Entzündung auslösen (11). So ist bereits bekannt, dass 44 % aller axSpA-Patient:innen eine mikroskopische Darmentzündung mit einhergehender Darmbarrierestörung haben (109). In der Synovialflüssigkeit der Gelenke von Patient:innen mit AS (110) und reaktiver Arthritis konnten bakterielle Bestandteile nachgewiesen werden (111, 112). Zudem konnte anhand einer transgenen Maus gezeigt werden, dass Leukozyten bei der experimentellen autoimmunen Uveitis verstärkt zwischen Darm und Auge wandern (113).

### **1.2.3 Akute anteriore Uveitis**

Die anteriore Uveitis tritt mit 85 % aller Uveitiden häufiger auf als die intermediäre, die posteriore oder die Panuveitis (82). D'Alessandro et al. konnten beobachten, dass fast 3 von 4 Patient:innen einen akuten oder plötzlichen Beginn der anterioren Uveitis, eine sogenannte AAU, aufwiesen (114). Diese plötzlich einsetzende anteriore Uveitis ist typischerweise mit HLA-B27 assoziiert (115). Studien in Spanien (116), in den USA (117), in Australien (118) und in China (119, 120) konnten dies bestätigen und zeigten außerdem, dass die HLA-B27 assoziierte anteriore Uveitis die häufigste Uveitidisdiagnose ist.

1973 wurde die Assoziation zwischen HLA-B27 und der AAU zum ersten Mal beschrieben (121). In dieser Studie von Brewerton et al. waren 50 % der Patient:innen mit einer AAU HLA-B27 positiv (121). Demnach spielen neben der HLA-B27 Positivität auch andere genetische Faktoren sowie verschiedene Umweltfaktoren eine wichtige Rolle in der Entwicklung einer AAU (28).

Nicht selten ist die AAU außerdem mit anderen Krankheiten assoziiert (11). So kann sie unter anderem bei der SpA, der reaktiven Arthritis, dem Morbus Behçet, der Vogt-

Koyanagi-Harada Krankheit, der Sarkoidose, dem tubulointerstitiellen Nephritis- und Uveitis-Syndrom sowie infektiösen Erkrankungen wie der Syphilis, der Borreliose, der Herpes-Virus-assoziierten AAU und der Tuberkulose auftreten (11).

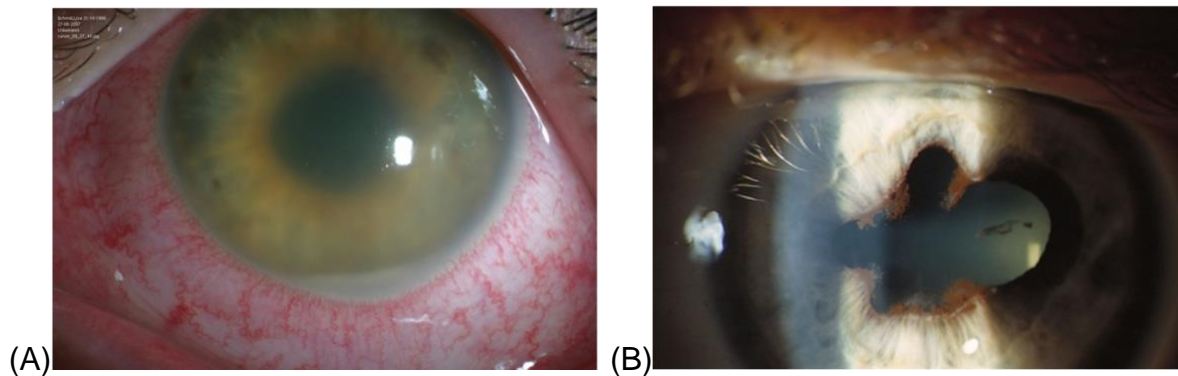
### **1.2.3.1 Klinik der akuten anterioren Uveitis**

Charakteristisch für die AAU ist der plötzliche, einseitige Beginn der Entzündung (11, 122). Hierbei sind vor allem die Iris und der Ziliarkörper betroffen (11, 123). Auch der hintere Augenabschnitt kann beteiligt sein, insbesondere bei schweren Entzündungen (124). Gelegentlich bemerken Patient:innen bereits vor dem Ausbruch des Schubes ein Fremdkörpergefühl im Auge (11, 124). Weitere Symptome wie Rötung, Druckempfindlichkeit, Photosensitivität, verschwommenes Sehen, vermehrter Tränenfluss, verminderte Sehschärfe und plötzlich einsetzende Schmerzen des betroffenen Auges können folgen (11). Zudem kann eine Reizmiosis auftreten (124). Typischerweise verschwindet die AAU spontan innerhalb von 4-6 Wochen (11, 122, 124).

### **1.2.3.2 Diagnostik der akuten anterioren Uveitis**

In der Spaltlampenuntersuchung können bei der AAU sowohl intraokulare Zellen als auch Proteine in der Vorderkammer und im Glaskörper gesehen werden (11, 79, 122). Anhand dieser Zeichen kann der Schweregrad der Uveitis mit Hilfe der SUN-Klassifikation eingeteilt werden (80).

Darüber hinaus können Ophthalmolog:innen bei der Spaltlampenuntersuchung eine meist weiße oder cremefarbene Ablagerung von Leukozyten in der unteren vorderen Augenkammer bei einer AAU erkennen (11, 120) (siehe Abbildung 3 (A)). Dabei handelt es sich um ein sogenanntes Hypopyon (79). Zudem kann es zu einer Verklebung von Iris und Linse kommen, die als posteriore Synechie bezeichnet wird (11). Diese wird durch eine Fibrinexsudation verursacht (11, 79, 122, 125) (siehe Abbildung 3 (B)).



**Abbildung 3:** Fotografien der Spaltlampenuntersuchung von der akuten anterioren Uveitis

(A) Hypopyon bei der akuten anterioren Uveitis (B) Hintere Synechie, die nach einer anterioren Uveitis aufgetreten ist

Quelle: Werkl et al. (126)

Eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapieeinleitung der Uveitis ist essenziell für den Verlauf und die Prognose der Erkrankung. Studien konnten einen Zusammenhang zwischen einer späten Therapie der Uveitis und einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen stärkeren Visusverlust aufzeigen (127, 128). Sowohl die Lebensqualität als auch die Aktivitäten des täglichen Lebens werden durch den Visusverlust der Patient:innen negativ beeinflusst (129, 130).

### 1.2.4 Therapie

Das Ziel der Therapie der Uveitis ist eine Reduktion bzw. Eindämmung der okulären Entzündung, die Unterbindung erneuter Schübe, die Verhinderung und Behandlung von Komplikationen und die Senkung eines gegebenenfalls erhöhten Augeninnendrucks (131). In den meisten Fällen wird dies durch die Gabe von lokalen Steroiden erreicht (11). Neben den Steroidaugentropfen können Steroide auch direkt durch periorbitale, subkonjunktivale oder intravitreale Injektionen appliziert werden (132).

Bei Vorliegen folgender Kriterien kann eine systemische Therapie notwendig sein (11):

- bei einer Beteiligung der posterioren Anteile des Auges oder
- bei einer bilateralen Entzündung oder
- bei einer Therapierefraktärität zur lokalen Behandlung oder
- bei häufigen Rezidiven (3 Rezidive/Jahr)

Zuerst werden meist systemische Steroide angewendet (125). Bei längerfristiger oder wiederholter topischer oder systemischer Steroidgabe können vermehrt Nebenwirkungen auftreten (133). Beispiele hierfür sind die okuläre Hypertension, der

Katarakt und das Glaukom (133). Falls diese auftreten, sollte eine steroidsparende Therapie mit Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) eingeleitet werden (11).

Bei rezidivierenden, refraktären oder steroidabhängigen Fällen kann als Zweitlinientherapie ein csDMARD wie Methotrexat oder Sulfasalazin in Erwägung gezogen werden (11). Sowohl unter der Therapie von Sulfasalazin als auch unter Methotrexat konnte in Studien mit geringer Fallzahl eine Reduktion der AAU-Schübe beobachtet werden (134-138).

Zudem können bDMARDs, vor allem die vier monoklonalen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, als Zweitlinientherapie eingesetzt werden (11). Aktuell ist jedoch nur Adalimumab bei erwachsenen Patient:innen mit Panuveitis sowie intermediärer und posteriorer Uveitis und bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer nicht-infektiöser anteriorer Uveitis ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen (139, 140). Somit können die monoklonalen TNF-Inhibitoren bei erwachsenen Patient:innen mit AAU nur im Off-Label-Use oder bei einer begleitenden Systemerkrankung wie der SpA, der Psoriasis oder einer CED eingesetzt werden (11).

Unter Therapie der vier monoklonalen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Adalimumab (141, 142), Infliximab (143, 144), Golimumab (145) und Certolizumab pegol (146-148)) konnte in Studien eine Reduktion der Uveitisschübe auch während einer Langzeit-Follow-up Periode beobachtet werden. Patient:innen, die mit Adalimumab oder Infliximab behandelt wurden, zeigten hierbei die niedrigste Anzahl an Uveitiden (146).

Im Vergleich zu den oben aufgeführten TNF- $\alpha$ -Inhibitoren konnte bei Etanercept keine klare Wirksamkeit bei Patient:innen mit Uveitis in Studien aufgezeigt werden. Teilweise wurde sogar eine erhöhte Anzahl an Uveitisschüben unter der Therapie von Etanercept beobachtet (149-152). Deshalb wird ein Einsatz von Etanercept nicht bei Patient:innen mit Uveitis empfohlen (11).

Neben den TNF- $\alpha$ -Inhibitoren gehören auch die IL-17A-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab zur Gruppe der bDMARDs. Bisher konnte bei Patient:innen mit nicht-infektiöser Uveitis eine Wirksamkeit der intravenösen Gabe, jedoch nicht der subkutanen Gabe von Secukinumab gezeigt werden (153, 154). Bei Patient:innen mit Ixekizumab konnte bisher keine signifikant erhöhte Uveitisrate im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt werden (155). Es werden jedoch noch weitere

Langzeitstudien benötigt, um den Zusammenhang zwischen der Therapie mit IL-17A-Inhibitoren und Uveitisschüben zu verstehen.

Nicht nur bDMARDs, sondern auch tsDMARDs scheinen einen positiven Effekt auf die intraokulare Entzündung der Uveitis zu haben. Derzeit wurde nur in klinischen Fallberichten eine Reduktion der okularen Entzündung unter der Therapie des JAK-Inhibitors Tofacitinib bei Patient:innen mit anteriorer, intermediärer und Panuveitis beschrieben (156-158). Diese Fallberichte zeigen, dass JAK-Inhibitoren eine weitere Behandlungsmöglichkeit für Patient:innen, die nicht gut auf eine bDMARD-Therapie ansprechen, darstellen können.

### **1.3 Zusammenhang zwischen der akuten anterioren Uveitis und der Spondyloarthritis**

Die AAU und die SpA sind beides entzündliche Erkrankungen, die eng miteinander verbunden sind (1, 11). Bereits 1973 wurde ein Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen beschrieben (121). Die AAU ist die häufigste extramuskuloskeletale Manifestation der SpA (1). Studien haben gezeigt, dass eine AAU bei bis zu einem Drittel der SpA-Patient:innen auftritt (12-14). Umgekehrt ist die SpA eine der häufigsten systemischen Erkrankungen, die mit der anterioren Uveitis assoziiert ist (159).

Bei SpA-Patient:innen ist die AAU meist akut (89 %), anterior (91 %), unilateral (87 %) und hat einen wechselseitigen Verlauf (14). Eine beidseitige Entzündung der Augen ist selten (115, 160). Ein Rezidiv tritt bei etwa 50 % der Patient:innen auf (14). Zwischen den Uveitisschüben besteht häufig ein sehr variables, entzündungsfreies Intervall (Wochen bis Monate) (11, 14). Außerdem ist bei der SpA-assoziierten AAU der Augeninnendruck im betroffenen Auge häufig erniedrigt (11, 122, 125). Dieser Befund kann bei der Diagnosestellung hilfreich sein (11). Denn bei der Herpesvirus-assoziierten Uveitis, einer weiteren Ursache der unilateralen, rezidivierenden anterioren Uveitis, ist der Augeninnendruck meist erhöht (11, 125).

Als klinisch wichtiges Merkmal der SpA ist die AAU ebenfalls Bestandteil der ASAS-Klassifikationskriterien für axSpA und pSpA (4, 5).

Bis heute ist die Pathogenese der Uveitis und der SpA noch nicht vollständig geklärt (122). Beide Erkrankungen scheinen jedoch miteinander zusammenzuhängen (11). Hierbei spielt der gemeinsame genetische Hintergrund eine wichtige Rolle (122). Studien konnten zeigen, dass 50 % der Patient:innen mit AAU HLA-B27 positiv sind

und mehr als die Hälfte dieser HLA-B27 positiven Patient:innen eine zugrundeliegende SpA haben (123).

Darüber hinaus tragen vermutlich auch verschiedene äußere Einflussfaktoren wie mechanischer Stress, Infektionen, das Mikrobiom und die Aktivierung des Immunsystems zur Entstehung der Entzündung beider Erkrankungen bei (11).

#### **1.4 Fragestellung der Arbeit**

Die axSpA bleibt eine der rheumatologischen Erkrankungen mit der längsten Verzögerung der Diagnosestellung (161). Das Vorhandensein einer Uveitis bei Patient:innen mit axSpA ist mit einer längeren Verzögerung der Diagnosestellung (10,9 Jahre vs. 5,9 Jahre) assoziiert (89). Insbesondere bei Patient:innen, bei denen zuvor keine SpA diagnostiziert wurde, geht die AAU mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einher (162). Deshalb ist eine frühzeitige Diagnose der SpA von großer Bedeutung und stellt einen wesentlichen prognostischen Faktor da (163). Durch eine frühzeitige Diagnose der SpA können eine effektive Behandlung ermöglicht und strukturelle Schäden verhindert werden (2). Darüber hinaus kann die Diagnose einer zugrundeliegenden SpA Therapieoptionen mit bDMARDs ermöglichen, die bisher noch nicht für die AAU zugelassen sind, jedoch einen Nutzen bei der Prävention von Rezidiven der Uveitis gezeigt haben (141, 143, 148, 150, 152, 164, 165).

Die Uveitis ist die häufigste extraartikuläre Manifestation der SpA (166). Da sowohl Ärzt:innen als auch Patient:innen Rückenschmerzen oft als unspezifische Beschwerden klassifizieren, ist die ophthalmologische Manifestation der SpA häufig das erste Anzeichen, mit dem sich Patient:innen bei Spezialist:innen vorstellen (11). Deshalb ist es für Ophthalmolog:innen wichtig zu erkennen, welche Patient:innen mit einer AAU an Rheumatolog:innen weiter überwiesen werden sollten, um eine frühzeitige Diagnose der SpA zu ermöglichen. Bisher wurden keine prospektiven Studien zum Verlauf der AAU bei Patient:innen mit zugrundeliegender SpA im Vergleich zu Patient:innen mit isolierter AAU durchgeführt.

Ziel dieser Arbeit war es daher, Faktoren, die mit dem Vorliegen einer SpA bei Patient:innen mit Uveitis assoziiert sind, zu identifizieren. Ferner wurde prospektiv der Verlauf der Uveitis über ein Jahr analysiert und untersucht, ob sich Unterschiede zwischen Patient:innen mit und ohne zugrundeliegender SpA zeigen.

Folgende Fragestellungen wurden daher in der vorliegenden Arbeit untersucht:



- Welche Faktoren sind mit dem Vorhandensein einer SpA bei Patient:innen mit AAU assoziiert?
- Inwiefern unterscheidet sich die AAU bei Patient:innen mit und ohne zugrundeliegender SpA?
- Welche Faktoren beeinflussen die Rezidivhäufigkeit der AAU bei Patient:innen mit und ohne zugrundeliegender SpA?

## **2 Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

Im Rahmen dieser Arbeit werden sowohl die Baseline als auch die 1-Jahresdaten der Studie „Früherkennung einer axialen Spondyloarthritis bei Patienten mit Uveitis - Entwicklung und Validierung einer optimalen Überweisungsstrategie und Aufbau einer Inzeptionskohorte (GESPIC-Uveitis)“ ausgewertet. Die Studie erhielt ein positives Ethikvotum (EA4/170/16).

Es handelt sich um eine klinisch prospektive Beobachtungsstudie mit dem Ziel, den Verlauf und das Outcome von Patient:innen mit einer AAU mit und ohne zugrundeliegender SpA zu untersuchen. Ursprünglich war geplant, dass die Patient:innen lediglich eine Studiervisite erhalten ohne Bestimmung der Tränenflüssigkeit, Immunophänotypisierung des Blutes und Stuhlprobenentnahme. Im Februar 2017 wurde das Studiendesign abgeändert und eine Follow-up Zeit der Patient:innen von 10 Jahren eingeführt, um eine Kohorte von AAU-Patient:innen mit und ohne zugrundeliegender SpA aufzubauen, die über einen längeren Zeitraum untersucht wird. Dadurch ist die Gesamtdauer der Studie für den Zeitraum von August 2016 bis April 2031 geplant. Insgesamt wurden zwischen August 2016 und April 2021 207 Patient:innen eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten:

- Einschlusskriterien: ophthalmologisch gesicherte, nicht-infektiöse AAU, Volljährigkeit, schriftliche Einwilligungserklärung für die Teilnahme
- Es gab keine spezifischen Ausschlusskriterien.

Im Rahmen der Dissertation wurden 189 Patient:innen der GERman SPondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) - Uveitis Kohorte retrospektiv analysiert. Die aktuelle Analyse umfasst die 1-Jahresdaten der Patient:innen und damit den Zeitraum zwischen 2017-2021.

#### **2.1.2 Einwilligung und Patient:inneninformation**

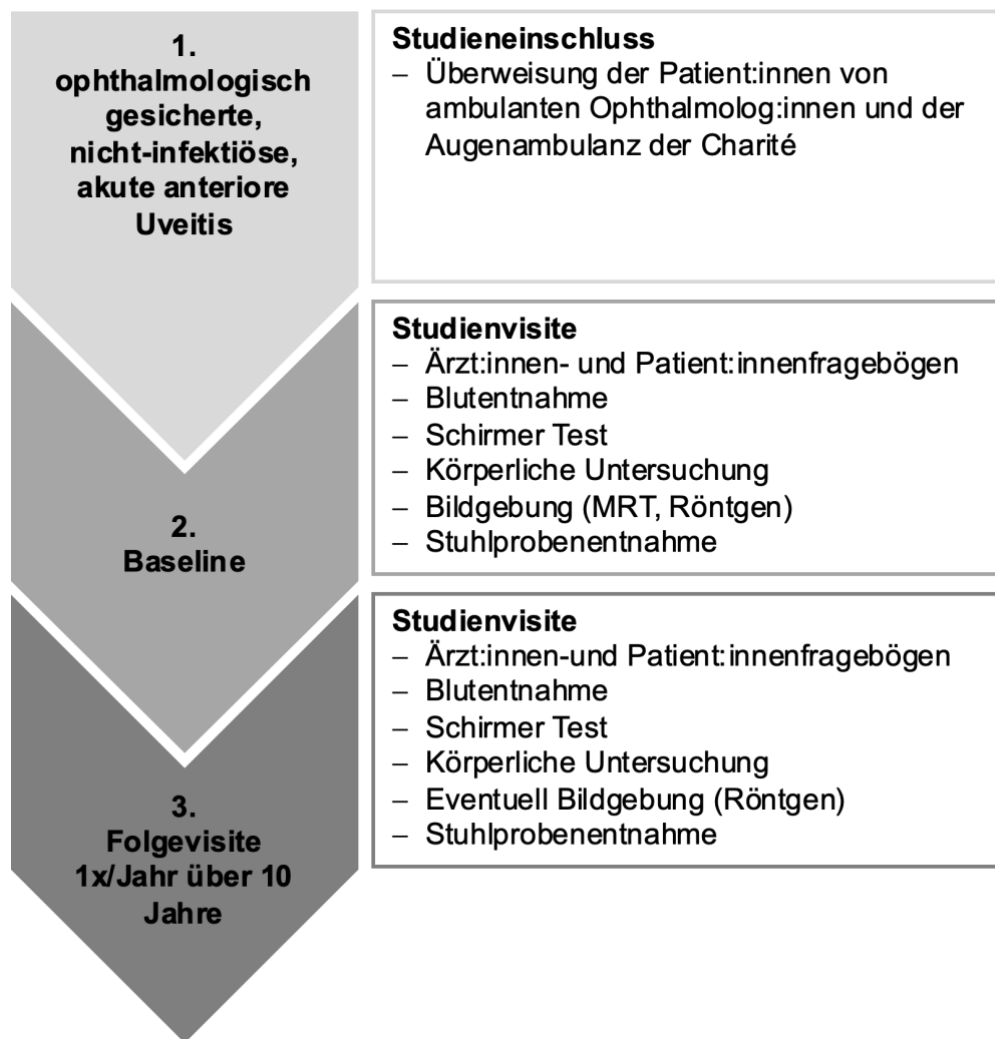
Die Einholung des Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie erfolgte im Rahmen der Aufklärung durch die betreuenden Ärzt:innen mittels beigefügter Einverständniserklärung und Patient:inneninformation. Nach Abschluss des Gesprächs wurde den einwilligungsfähigen Patient:innen ausreichend Zeit zum Lesen der schriftlichen Patient:inneninformation sowie Bedenkzeit für ihre Entscheidung über die Studienteilnahme und eventuelle Rückfragen gegeben.

## 2.2 Studiendurchführung

In einem Informationsschreiben mit Zuweisungsbogen wurden die Ophthalmolog:innen in Berlin und näherer Umgebung über die Studie per Post informiert. In Kooperation mit der Klinik für Augenheilkunde der Charité wurden Patient:innen aus der ambulanten Sprechstunde der Augenklinik für die Studie rekrutiert. Außerdem wurde die Studie der Berlin-Brandenburgischen Augenärztlichen Gesellschaft vorgestellt.

Anschließend wurden die Patient:innen mit einer ophthalmologisch gesicherten, nicht-infektiösen AAU in die rheumatologische Ambulanz der Charité Campus Benjamin Franklin überwiesen. Hier fand die Erhebung von Daten mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung, Blutentnahme und Schirmer-Test statt. Abweichend von der klinischen Routine wurde bei allen Patient:innen, die sich damit einverstanden erklärten und keine Kontraindikationen aufwiesen, eine MRT der SIG zum Nachweis aktiv und chronisch entzündlicher Veränderungen durchgeführt. Dadurch konnte unter anderem eine subklinische SpA erfasst werden. Zusätzlich bekamen die Patient:innen eine Stuhlprobentüte mit nach Hause, die sie innerhalb von 14 Tagen befüllt in einem rückfrankierten Umschlag zurückschickten.

Nach Einschluss in die Studie findet über einen Zeitraum von 10 Jahren einmal jährlich eine Studiervisite statt. Bei den Folgevisiten erfolgt eine Anamnese mittels Ärzt:innenfragebogen und Patient:innenfragebögen, eine körperliche Untersuchung, eine Blutentnahme, der Schirmer-Test, die Stuhlprobenentnahme und eventuell ein Röntgenbild alle 2 Jahre bei neuen Rückenschmerzen oder zur Verlaufskontrolle einer bestehenden axSpA. Eine Übersicht des Studienablaufs ist in Abbildung 4 dargestellt.



**Abbildung 4:** Übersicht des Studienablaufs

Abkürzungen: MRT = Magnetresonanztomographie  
Quelle: Eigene Darstellung

### 2.3 Datenerhebung

In der rheumatologischen Ambulanz der Charité Campus Benjamin Franklin fand eine strukturierte rheumatologische Visite mit Anamnese, körperlicher Untersuchung, Blutentnahme, Untersuchung der Tränenflüssigkeit mittels Schirmer-Test und Bildgebung (Röntgen, MRT) statt.

Die zur Auswertung genutzten Prüf- und Fragebögen werden im Original über einen Zeitraum von 10 Jahren archiviert. Studiendaten wurden in pseudonymisierter Form in einer REDCap Datenbank auf einem Charité-Server eingegeben und zehn Jahre nach dem Studienende aufbewahrt. Die Daten wurden zur Auswertung in eine standardisierte statistische Analysesoftware exportiert (SPSS).

## 2.3.1 Fragebögen

### 2.3.1.1 Ärzt:innenfragebogen

Im Rahmen der Studienvisiten wurde bei den Patient:innen eine strukturierte ärztliche Anamnese erhoben. Hierbei wurde sowohl für die Baseline als auch für die Folgevisiten ein Ärzt:innenfragebogen erstellt, in welchem folgende Punkte abgefragt wurden:

**Tabelle 1:** Übersicht des Ärzt:innenfragebogens

Bereits vorhandene Diagnosen	Spondyloarthritis Ophthalmologische Diagnose
Uveitisanamnese	Aktueller augenärztlicher Befund Anzahl und Lokalisation der Uveitisepisoden Beginn der ersten Uveitisepisode Augeninnendruck Visus Vorderkammertrübungen und -zellen Synechien aktuell und jemals Fibrinreaktion aktuell und jemals Lokale und systemische Therapien
Epidemiologie und Demografie	Geburtsland Ethnische Abstammung
Rheumatologische Fragebögen	ASAS – Überweisungsbogen DUET – Algorithmus
Rückenschmerzen	Beginn und Dauer Lokalisation Charakteristika
Weitere SpA Manifestationen	Psoriasis CED Arthritis Daktylitis Enthesitis
Familienanamnese	SpA CED Psoriasis

	Uveitis
Genuss-und Sozialanamnese	Ernährung Größe Gewicht Sport Rauchen Alkohol
Therapie	NSAR Einnahme Systemische Steroide csDMARD (Ciclosporin, Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid) bDMARD (monoklonaler TNF-Inhibitor, Etanercept, IL-17-Inhibitor)
Ärztliche Einschätzung	Globales Ärzt:innenurteil Diagnose

*Abkürzungen: ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society, CED = chronisch-entzündliche Darmerkrankung, bDMARD = biologic Disease Modifying Antirheumatic Drug, csDMARD = conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drug, DUET = Dublin Uveitis Evaluation Tool, IL-17-Inhibitor = Interleukin-17-Inhibitor, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, SpA = Spondyloarthritis, TNF-Inhibitor = Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Inhibitoren*

### 2.3.1.2 Patient:innenfragebogen

Mittels des Patient:innenfragebogens BASDAI wurde die Krankheitsaktivität der Patient:innen evaluiert (30, 31). Zusätzlich wurden das globale Patient:innenurteil und die Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 10 erhoben. Anhand des BASFIs wurde die Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit ermittelt (32).

Anhand der ausgefüllten Patient:innenbögen und den laborchemischen Parameter CRP (mg/dl) und BSG (mm/h) konnten der ASDAS-CRP und der ASDAS-ESR berechnet werden (34). Anhand dieser Scores kann die Krankheitsaktivität der Patient:innen bewertet werden (35).

### 2.3.2 Körperliche Untersuchung

Im Rahmen der Studienvisite wurden die Patient:innen körperlich untersucht. Die Wirbelsäule und das SIG wurden auf Druckschmerz überprüft. Mittels modifizierten Schober Test wurde die Beweglichkeit der Lendenwirbelsäule bestimmt. Dabei wird

sowohl der Lendenwirbelkörper fünf als auch ein Punkt, der sich 10 cm kranial davon befindet, markiert. Anschließend beugen die Patient:innen den Rumpf maximal nach vorne, während der Abstand zwischen den markierten Punkten gemessen wird. Ein Abstand der Punkte von mindestens 4 cm bei ventraler Flexion wird als physiologisch angesehen (167).

Neben der Anteflexion der Wirbelsäule wurde auch die Lateralflexion bestimmt. Die Patient:innen stehen dabei hüftbreit und führen eine Seitneigung durch. Dabei darf das Becken nicht zur Gegenseite ausweichen und der Schultergürtel nicht rotieren. Anschließend wird die Strecke gemessen, die die Patient:innen mit den Fingerspitzen der ipsilateralen Seite während der Seitneigung Richtung Boden gehen (168). Sowohl die Bestimmung der lumbalen Flexion als auch der lateralen lumbalen Flexion sind Bestandteile des BASMIs (33).

Zusätzlich wurde das Vierer-Zeichen untersucht. Hierbei liegen die Patient:innen auf dem Rücken und die Ferse der zu untersuchenden Seite wird auf das Kniegelenk der Gegenseite gelegt. Folglich kommt es zur Außenrotation und Abduktion im jeweiligen Hüftgelenk. Während die Hüfte der Gegenseite fixiert wird, wird das Kniegelenk der zu untersuchenden Seite Richtung Boden gedrückt. Im physiologischen Zustand treten bei der Untersuchung keine Schmerzen auf und es besteht ein seitengleicher Abstand zwischen dem Knie und der Unterlage. Da diese Untersuchung einen Reiz auf das SIG setzt, ist das Auftreten von Schmerzen im unteren Rücken während der Untersuchung ein pathologisches Zeichen.

### **2.3.3 Blutuntersuchung**

Bei jeder Studienvisite wurde den Patient:innen Blut abgenommen. Folgende Parameter wurden aus dem Blut untersucht:

- CRP
- BSG
- HLA-B27
- Genotypisierungsuntersuchungen
- Biomarkeranalyse
- Immunophänotypisierung

### **2.3.4 Schirmer-Test**

Der Schirmer Test dient der Messung der Menge der Tränensekretion und wurde bei Patient:innen ab Februar 2017 bei jeder Studienvisite mit erhoben. Hierbei wurde ein Lackmuspapierstreifen abgeknickt und in das Unterlid eingehängt. Anschließend wurde die Strecke, die nach 5 Minuten angefeuchtet war, gemessen. Normwertig ist eine Anfeuchtung von mehr als 15 mm innerhalb von 5 Minuten, wohingegen Werte unter 5 mm nach 5 Minuten pathologisch sind (169).

### **2.3.5 Stuhluntersuchung**

Die Patient:innen erhielten im Rahmen der Studienvisite eine Stuhlprobentüte. Darin befanden sich zwei Stuhlröhrchen, die gefüllt an das Labor der rheumatologischen Klinik zurückgesendet wurden. Die Stuhlproben dienen der Mikrobiomanalyse.

### **2.3.6 Bildgebung**

Bei der ersten Studienvisite erhielten die Patient:innen zusätzlich zum Termin in der rheumatologischen Ambulanz eine MRT der SIG. Hierbei handelt es sich um ein Schnittbildverfahren, bei dem ein Bild mithilfe eines starken Magnetfeldes erstellt wird. Insbesondere Weichteilstrukturen und Nervengewebe können mittels MRT gut dargestellt und beurteilt werden. Es dient vor allem der Diagnostik früher und aktiver Entzündungsstadien sowie der Darstellung von strukturellen Veränderungen wie Verfettungen, Knochenneubildungen oder Erosionen (170). Die Patient:innen wurden mit den MRT-Sequenzen STIR, T1 und Volumetric Interpolated Breath-hold Examination (VIBE) untersucht.

Es bestanden folgende Ausschlusskriterien für die MRT Untersuchung:

- Schwangerschaft
- Tinnitus
- Schallleitungsschwerhörigkeit ab 30 dB
- implantierte elektrische Aggregate wie Herzschrittmacher, Insulinpumpen, Nervenstimulatoren
- metallische, nicht MRT-taugliche Implantate (künstliche Gelenke, Metallplatten nach Knochenbrüchen, Metallsplitter etc.)
- stark ausgeprägte Klaustrophobie



Im Rahmen der routinemäßigen Abklärung einer rheumatologischen Erkrankung wurde bei Patient:innen mit Rückenschmerzen eine Röntgenaufnahme der Wirbelsäule (Hals- und Lendenwirbelsäule) und des Beckens veranlasst. Mit Röntgenstrahlen können vor allem chronisch strukturelle Veränderungen wie Knochenneubildungen dargestellt werden (171). Hierbei können in den Röntgenbildern der Hals- und Lendenwirbelsäule Syndesmophyten der Wirbelsäule erkannt werden (8). Anhand von Röntgenaufnahmen des Beckens kann die Sakroiliitis nach den modifizierten New-York-Kriterien klassifiziert werden (6).

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die Studiendaten wurden mittels des elektronischen Datenerfassungstools REDCap erfasst und verwaltet.

Die demografischen und klinischen Daten der Kohorte wurden mittels deskriptiver Statistik untersucht. Hierbei wurden Mittelwerte mit Standardabweichung sowie der Median mit Interquartilsabstand (IQA) für numerische Variablen angegeben. Die Häufigkeiten wurden in % für kategoriale Variablen bestimmt.

Die Kohorte wurde für die Subgruppenanalysen wie folgt in verschiedene Gruppen eingeteilt:

- Patient:innen mit SpA und Patient:innen ohne SpA
- SpA-Patient:innen mit bDMARD-Therapie (monoklonale TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, Etanercept, IL-17-Inhibitoren) und SpA-Patient:innen ohne bDMARD-Therapie
- SpA-Patient:innen mit aktiver AAU und Patient:innen ohne aktiver AAU
- SpA-Patient:innen mit und ohne rezidivierender AAU nach einem Jahr und Patient:innen ohne SpA mit und ohne rezidivierender AAU nach einem Jahr.

In diesen Gruppen wurden die Patient:innencharakteristika mittels deskriptiver Statistik untersucht. Die Analysen erfolgten sowohl zu Studienbeginn als auch nach einem Jahr mit Ausnahme von der Subgruppenanalyse von Patient:innen mit rezidivierender Uveitis. Diese wurde nur zum Zeitpunkt der Folgevisite zwei durchgeführt. Unterschiede zwischen diesen Gruppen wurden mit dem exakten Test nach Fisher für kategoriale Variablen und dem Mann-Whitney-U-Test für metrische Variablen untersucht. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt.

Um eine Veränderung der klinischen Eigenschaften bei SpA-Patient:innen über die Zeit von der Baseline bis zur Folgevisite zwei zu untersuchen, wurden der Wilcoxon-

Test für numerische und der McNemar-Test für kategoriale Variablen verwendet. Diese Analyse wurde ausschließlich für AAU-Patient:innen mit SpA durchgeführt.

Es erfolgte eine logistische Regressionsanalyse, um die Assoziation bestimmter Faktoren mit dem Vorhandensein einer SpA zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zu untersuchen. Hierfür wurde ein multivariablen Modell mit demografischen Faktoren (Alter und Geschlecht) und als relevant erachteten klinischen Merkmalen (HLA-B27 Positivität, CRP, Psoriasis, entzündlicher Rückenschmerz und Anzahl zurückliegender Uveitisepisoden), die aus der Literatur ausgewählt wurden, erstellt. Die Ergebnisse der multivariablen logistischen Regression werden als Odds Ratios (ORs) mit Konfidenzintervall (KI) angegeben.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels des Programms IBM SPSS Statistics Version 27.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Studienpopulation**

In der Zeit von Juli 2017 bis April 2021 wurden insgesamt 204 Patient:innen mit der Diagnose einer AAU in die Studie eingeschlossen. 11 Patient:innen verließen die Studie vor der Durchführung der MRT-Bildgebung und bei 4 Patient:innen lagen Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung vor. 189 Patient:innen erhielten eine standardisierte rheumatologische Untersuchung inklusive Bildgebung der SIG (MRT durchgeführt bei 185 Patient:innen, Röntgen durchgeführt bei 119 Patient:innen), welche die Diagnosestellung oder den Ausschluss einer SpA ermöglichte.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden alle bis zum 28.09.2021 erhobenen Daten für die Analyse berücksichtigt. Bis zu diesem Zeitpunkt hat bei 91 von 189 Patient:innen die Folgevisite eins (nach 6 Monaten) und bei 103 von 189 Patient:innen die Folgevisite zwei (nach einem Jahr) stattgefunden und wurden in die folgende Auswertung einbezogen. Eine Röntgenaufnahme der SIG lag bei 119 Patient:innen (63 %) vor. Von diesen zeigten 58 Patient:innen (48,7 %) eindeutige röntgenologische Veränderungen der SIG im Sinne der modifizierten New-York-Kriterien.

#### **3.1.1 Demografische und klinische Daten der Patient:innenkohorte**

Von insgesamt 189 Patient:innen waren 54,5 % männlich (n=103) und 45,5 % weiblich (n=86). Für das Gesamtkollektiv der Patient:innen ergab sich ein medianes Alter von 39,0 Jahren (Interquartilsabstand (IQA) 31,0-50,0). Die demografischen Daten der Kohorte und die klinischen Manifestationen der Patient:innen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

34 Patient:innen (18,0 %) hatten bereits eine vordiagnostizierte SpA. Bei 2 dieser Patient:innen konnte die Diagnose allerdings nicht bestätigt und somit ausgeschlossen werden. Bei insgesamt 106 von 189 Patient:innen wurde die Diagnose einer SpA zur Baseline gesichert: 99 Patient:innen mit einer axSpA, davon 59 Patient:innen mit AS, 30 Patient:innen mit nr-axSpA und 10 Patient:innen mit noch nicht spezifizierter Diagnose einer axSpA, 7 Patient:innen mit pSpA.

185 Patient:innen (95,8 %) erhielten ein MRT. Hierbei zeigten sich bei 67 Patient:innen (36,2 %) aktiv entzündliche Veränderungen und bei 85 Patient:innen (45,9 %) chronisch entzündliche Veränderungen im MRT.

## 3.2 Vergleich demografischer und klinischer Daten zwischen Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis

### 3.2.1 Gruppenvergleich zur Baseline

Eine Gegenüberstellung der demografischen und klinischen Eigenschaften der Patient:innen mit SpA (n=106) und der Patient:innen ohne SpA (n=83) ist der Tabelle 2 zu entnehmen. Patient:innen mit SpA waren häufiger männlich und HLA-B27 positiv als Patient:innen ohne SpA (63,2 % vs. 43,4 %,  $p=0,008$  und 92,5 % vs. 66,3 %,  $p<0,001$ ). Im Vergleich zu Patient:innen ohne Diagnose einer SpA, lagen bei Patient:innen mit diagnostizierter SpA sowohl signifikant höhere Entzündungsparameter (CRP und BSG) als auch eine höhere Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit (BASFI) und höhere Werte der Krankheitsaktivitätsparameter (ASDAS-CRP und ASDAS-ESR) vor. Auch das Vorhandensein einer Psoriasis und peripherer Arthritis war häufiger bei Patient:innen mit SpA (15,1 % vs. 1,2 %,  $p=0,001$  und 34,9 % vs. 19,3 %,  $p=0,022$ ). Zwar traten Rückenschmerzen gehäuft in der Gesamtpopulation auf, jedoch lag bei SpA Patient:innen öfters ein entzündlicher Rückenschmerz vor (71,7 % vs. 54,2 %,  $p = 0,015$ ). Ebenfalls erbrachte der Vergleich der MRT-Bildgebung einen signifikanten Unterschied zwischen den Patient:innen mit und ohne diagnostizierter SpA. Bei Patient:innen mit SpA lagen vermehrt aktiv entzündliche Veränderungen (61,8 % vs. 4,8 %,  $p<0,001$ ) und chronisch entzündliche Veränderungen (77,5 % vs. 7,2 %,  $p<0,001$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe vor. Von den 63 SpA-Patient:innen mit aktiv entzündlichen Veränderungen erfüllten 58 SpA-Patient:innen die ASAS-Definition für ein positives MRT. Bei 4 Patient:innen ohne klinische SpA-Diagnose zeigten sich aktiv entzündliche Veränderungen und bei 6 Patient:innen strukturelle Veränderungen, die mit einer SpA vereinbar sind.

**Tabelle 2:** Demografische und klinische Eigenschaften der Patient:innen mit akuter anteriorer Uveitis mit und ohne Spondyloarthritis zur Baseline

Variable	Gesamt (n=189)	SpA (n=106)	Keine SpA (n=83)	p-Wert
<b>Demografische Daten</b>				
Alter (Jahre)	40,8 (12,3) 39,0 [31,0-50,0]	41,9 (11,6) 41,5 [32,0-50,0]	39,5 (13,0) 37,0 [30,0-50,0]	0,129
Geschlecht (männlich) (%)	103 (54,5)	67 (63,2)	36 (43,4)	<b>0,008</b>

Variable	Gesamt (n=189)	SpA (n=106)	Keine SpA (n=83)	p-Wert
<b>Rückenschmerzen</b>				
Aktuelle Rückenschmerzen (letzte Woche)	129 (68,3)	79 (74,5)	50 (60,2)	<b>0,041</b>
Dauer der Rückenschmerzen (Jahre)	12,6 (10,3) 10,0 [4,8-20,0]	13,7 (10,6) 10,0 [5,0-20,0]	11,1 (9,7) 9,5 [4,0-15,8]	0,070
Entzündlicher Rückenschmerz (%)	121 (64,0)	76 (71,7)	45 (54,2)	<b>0,015</b>
Beginn der Rückenschmerzen vor Auftreten der ersten AAU (%)	127/177 (71,8)	71/101 (70,3)	56/76 (73,7)	0,736
<b>Krankheitsaktivitätsparameter</b>				
Globales Ärzt:innenurteil, 0-10 NRS	3,1 (2,5) 3,0 [1,0-5,0]	3,4 (2,5) 3,0 [1,0-5,2]	2,6 (2,3) 2,0 [1,0-4,0]	<b>0,016</b>
Globales Patient:innenurteil, 0-10 NRS	3,5 (3,1) 3,0 [1,0-6,0]	4,0 (3,2) 3,0 [1,0-6,3]	2,9 (2,8) 3,0 [0,0-5,0]	<b>0,014</b>
BASFI, 0-10 Punkte	1,7 (3,0) 0,7 [0,2-2,4]	2,2 (3,7) 1,0 [0,3-2,9]	1,1 (1,4) 0,6 [0,1-1,6]	<b>0,011</b>
BASDAI, 0-10 Punkte	3,1 (2,0) 2,6 [1,4-4,5]	3,3 (2,2) 2,7 [1,4-4,8]	2,9 (2,8) 2,6 [1,4-4,2]	0,416
ASDAS-CRP	2,0 (0,9) 1,8 [1,2-2,7]	2,2 (1,0) 2,0 [1,4-2,9]	1,7 (0,8) 1,7 [1,1-2,2]	<b>0,004</b>
ASDAS-ESR	2,0 (1,0) 1,9 [1,3-2,7]	2,2 (1,0) 2,1 [1,4-2,9]	1,8 (0,8) 1,8 [1,1-2,2]	<b>0,002</b>
Schmerzen, 0-10 NRS	3,7 (2,7) 3,0 [1,0-6,0]	3,7 (2,6) 3,0 [1,0-6,0]	3,7 (2,7) 3,0 [1,8-6,0]	0,810
<b>Klinische Untersuchung</b>				
modifizierter Schobertest (cm)	4,2 (2,0) 4,0 [3,0-5,0]	3,9 (1,8) 3,9 [3,0-4,9]	4,7 (2,1) 4,5 [2,5-5,0]	<b>0,002</b>
laterale Flexion, Mittelwert (cm)	16,6 (5,6) 17,0 [13,5-20,1]	16,0 (6,1) 17,0 [11,0-20,0]	17,2 (4,9) 18,0 [15,3-20,5]	0,221

Variable	Gesamt (n=189)	SpA (n=106)	Keine SpA (n=83)	p-Wert
<b>Laborparameter</b>				
CRP (mg/l)	4,5 (8,7) 1,8 [0,5-4,6]	5,9 (10,5) 2,6 [0,8-6,0]	2,6 (5,2) 1,1 [0,4-3,0]	<b>&lt;0,001</b>
BSG (mm/h)	14,7 (14,1) 10,0 (5,8-20,0)	17,7 (16,3) 11,5 (7,0-21,3)	10,9 (9,7) 8,0 (5,0-12,0)	<b>0,002</b>
HLA-B27 (positiv) (%)	153 (81,0)	98 (92,5)	55 (66,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>MRT-Bildgebung</b>				
aktiv entzündliche Veränderungen im MRT (%)	67/185 (36,2)	63/102 (61,8)	4 (4,8)	<b>&lt;0,001</b>
ASAS-Kriterien für positives MRT erfüllt (%)	61/185 (33,0)	58/102 (56,9)	3 (3,6)	<b>&lt;0,001</b>
strukturelle, postentzündliche Veränderungen im MRT (%)	85/185 (45,9)	79/102 (77,5)	6 (7,2)	<b>&lt;0,001</b>
MRT ist typisch für SpA (%)	89/185 (48,1)	83/102 (81,4)	6 (7,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Röntgen-Bildgebung</b>				
Röntgenbild des SIGs vorhanden (%)	119 (61,4)	91 (85,8)	28 (33,7)	<b>&lt;0,001</b>
Definitive röntgenologische Sakroiliitis nach den mNY-Kriterien (%)	58 (48,7)	58 (63,7)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>SpA-Merkmale</b>				
Vorherige Diagnose einer SpA (%)	34 (18,0)	32 (30,2)	2 (2,4)	<b>&lt;0,001</b>
Psoriasis (%)	17 (9,0)	16 (15,1)	1 (1,2)	<b>0,001</b>
CED (%)	5 (2,6)	5 (4,7)	0	0,068
Periphere Arthritis (%)	53 (28,0)	37 (34,9)	16 (19,3)	<b>0,022</b>
Daktylitis (%)	6 (3,2)	5 (4,7)	1 (1,2)	0,232
<b>Therapie</b>				
NSAR-Therapie (%)	65/171 (38,0)	48/100 (48,0)	17/71 (23,9)	<b>0,001</b>
Systemische Therapie (aktuell) (%)	54 (28,6)	32 (30,2)	22 (26,5)	0,628

Variable	Gesamt (n=189)	SpA (n=106)	Keine SpA (n=83)	p-Wert
Systemische Steroide (aktuell) (%)	41 (21,7)	23 (21,7)	18 (21,7)	1,000
csDMARD (%) [CsA; MTX; SSZ; Leflunomid]	11 (5,8) [1; 8; 2; 1]	7 (6,6) [0; 4; 2; 1]	4 (4,8) [1; 4; 0; 0]	0,758
bDMARD (%) [monoklonaler TNFi, ETN, IL17i]	8 (4,2) [6; 1; 1]	7 (6,6) [5; 1; 1]	1 (1,2) [1; 0; 0]	0,081

Mittelwert mit Standardabweichung (MW (SD)) sowie Median mit Interquartilsabstand (Median [IQA]) für numerische Variablen angegeben. Für kategoriale Variablen ist die Häufigkeit in % angegeben. Fettgedruckte Werte zeigten eine Signifikanz bei alpha 0,05. P-Wert für Mann-Whitney-U-Test für numerische und exaktem Test nach Fisher für kategoriale Variablen.

Abkürzungen: AAU = akute anteriore Uveitis, ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-reaktives Protein, ASDAS-ESR = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Erythrozytensedimentationsrate, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, bDMARD = biologic Disease Modifying Antirheumatic Drug, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CED = chronisch entzündliche Darmerkrankungen, cm = Zentimeter, CRP = C-reaktives Protein, CsA = Ciclosporin, csDMARD = conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drug, ETN = Etanercept, h = Stunde, IL17i = Interleukin-17-Inhibitor, l = Liter, mg = Milligramm, mm = Millimeter, mNY = modifizierte New York, MRT = Magnetresonanztomographie, MTX = Methotrexat, n = Anzahl, NRS = Numerische Rating-Skala, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, SpA = Spondyloarthritis, SSZ = Sulfasalazin, TNFi = Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Inhibitoren

### 3.2.2 Gruppenvergleich nach einem Jahr

Zur Auswertung der 1-Jahresdaten wurden alle Patient:innen berücksichtigt, die bis zum 28.09.2021 die Folgevisite zwei abgeschlossen hatten (n=103). Von 103 Patient:innen waren 56 männlich (54,4 %) und 47 weiblich (45,6 %), das mediane Alter der Studienpopulation lag bei 41,0 Jahre (IQA 32,0-53,0). Der Anteil der SpA-Patient:innen betrug 60,2 % (n=62), wohingegen bei 39,8 % keine SpA vorlag (n=41). Sowohl das globale Ärzt:innenurteil, als auch das globale Patient:innenurteil zeigten im Bereich der klinischen Parameter den stärksten Unterschied zwischen den zwei Gruppen. 29 Patient:innen der SpA Gruppe erhielten eine systemische Therapie, davon 25 Patient:innen (40,3 %) eine bDMARD-Therapie, wohingegen beim Patient:innenkollektiv ohne SpA lediglich 8 Patient:innen (19,5 %) eine systemische Therapie und hiervon 6 Patient:innen (14,6 %) eine bDMARD-Therapie erhielten. Die Entzündungsparameter (CRP und BSG) sowie die Untersuchungsbefunde und

Krankheitsaktivitätsparameter erbrachten keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Demografische und klinische Eigenschaften der Patient:innen mit akuter anteriorer Uveitis mit und ohne Spondyloarthritis ein Jahr nach Studieneinschluss

Variable	Gesamt (n=103)	SpA (n=62)	keine SpA (n=41)	p-Wert
<b>Demografische Daten</b>				
Alter (Jahre)	42,7 (12,3) 41,0 [32,0-53,0]	43,2 (11,5) 43,5 [32,8-51,3]	42,0 (13,4) 38,0 [32,0-55,0]	0,548
Geschlecht (männlich) (%)	56 (54,4)	38 (61,3)	17 (41,5)	0,069
<b>Rückenschmerzen</b>				
Rückenschmerzen seit der letzten Visite (%)	78 (75,7)	46 (74,2)	32 (78,0)	0,815
Aktuelle Rückenschmerzen (%)	62/78 (79,5)	39/46 (84,8)	23/32 (71,9)	0,254
Rückenschmerzen innerhalb der letzten 6 Monate (%)	76/78 (97,4)	44/46 (95,7)	32 (78,0)	0,510
<b>Krankheitsaktivitätsparameter</b>				
Globales Ärzt:innenurteil, 0-10 NRS	1,7 (2,0) 1,0 [0,0-3,0]	2,1 (2,2) 1,0 [0,5-3,5]	1,1 (1,6) 1,0 [0,0-3,5]	<b>0,010</b>
Globales Patient:innenurteil, 0-10 NRS	2,8 (2,7) 2,0 [0,0-5,0]	3,2 (2,7) 2,0 [2,0-5,0]	2,1 (2,6) 1,0 [0,0-3,5]	<b>0,025</b>
BASFI, 0-10 Punkte	1,4 (1,8) 1,0 [0,0-2,0]	1,6 (1,8) 1,0 [0,0-3,0]	1,1 (1,8) 0,0 [0,0-1,0]	0,070
BASDAI, 0-10 Punkte	2,7 (2,1) 2,4 [1,1-4,1]	3,0 (2,2) 2,6 [1,2-4,8]	2,4 (1,8) 1,3 [1,0-2,2]	0,263
ASDAS-CRP	1,8 (1,0) 1,5 [1,0-2,5]	2,0 (1,1) 1,7 [1,0-2,7]	1,6 (0,8) 1,3 [1,0-2,2]	0,158
ASDAS-ESR	1,9 (1,0) 1,7 [1,1-2,6]	2,0 (1,0) 1,8 [1,2-2,7]	1,6 (0,7) 1,5 [1,0-2,1]	0,054
Schmerzen, 0-10 NRS	3,1 (2,8) 3,0 [1,0-5,0]	3,4 (2,9) 3,0 [1,0-6,0]	2,6 (2,5) 2,0 [0,0-4,0]	0,154



Variable	Gesamt (n=103)	SpA (n=62)	keine SpA (n=41)	p-Wert
<b>Klinische Untersuchung</b>				
modifizierter Schobertest (cm)	4,3 (1,1) 4,5 [3,6-5,1]	4,2 (1,2) 4,4 [3,5-5,0]	4,5 (1,1) 4,5 [4,0-5,1]	0,510
Laterale Flexion (Mittelwert) (cm)	17,0 (5,4) 17,5 [14,0-21,0]	16,8 (5,6) 17,3 [14,0-20,6]	17,3 (5,1) 17,5 [13,4-21,5]	0,579
<b>Laborparameter</b>				
CRP (mg/l)	4,3 (8,4) 1,2 [0,5-3,8]	5,6 (10,4) 1,7 [0,4-3,9]	2,1 (2,6) 1,0 [0,6-2,7]	0,499
BSG (mm/h)	11,8 (10,8) 10,0 [4,0-14,0]	13,4 (12,2) 10,0 [4,8-15,0]	9,4 (7,4) 8,0 [4,0-12,0]	0,136
HLA-B27 positiv (%)	82 (20,4)	57 (91,9)	25 (61,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>SpA-Merkmale</b>				
Weitere SpA Manifestationen seit der letzten Visite (%)	18 (17,5)	15 (24,2)	3 (7,3)	<b>0,034</b>
Psoriasis (%)	5 (4,9)	4 (6,5)	1 (2,4)	1,000
CED (%)	4 (3,9)	4 (6,5)	0	0,149
Arthritis (%)	4 (3,9)	3 (4,8)	1 (2,4)	1,000
Daktylitis (%)	0	0	0	
Enthesitis (%)	7 (6,8)	6 (9,7)	1 (2,4)	0,239
<b>Therapie</b>				
NSAR Einnahme (%)	50 (48,5)	34 (54,8)	16 (39,0)	0,159
systemische Therapie (%)	37 (35,9)	29 (46,8)	8 (19,5)	<b>0,006</b>
systemische Steroide (aktuell) (%)	6 (5,8)	5 (8,1)	1 (2,4)	0,398
csDMARD (%) [CsA; MTX; SSZ; Leflunomid]	7 (6,8) [0; 6; 1; 0]	4 (6,5) [0; 2; 1; 0]	3 (7,5) [0; 4; 0; 0]	1,000
bDMARD (%) [monoklonaler TNFi, ETN, IL17i]	31 (30,1) [29; 2; 0]	25 (40,3) [23; 2; 0]	6 (14,6) [6; 0; 0]	<b>0,008</b>

Mittelwert mit Standardabweichung (MW (SD)) sowie Median mit Interquartilsabstand (Median [IQA]) für numerische Variablen angegeben. Für kategoriale Variablen ist die Häufigkeit in %

angegeben. Fettgedruckte Werte zeigten eine Signifikanz bei alpha 0,05. P-Wert für Mann-Whitney-U-Test für numerische und exaktem Test nach Fisher für kategoriale Variablen.

Abkürzungen: ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-reaktives Protein, ASDAS-ESR = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Erythrozytensedimentationsrate, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, bDMARD = biologic Disease Modifying Antirheumatic Drug, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CED = chronisch entzündliche Darmerkrankungen, cm = Zentimeter, CRP = C-reaktives Protein, CsA = Ciclosporin, csDMARD = conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drug, ETN = Etanercept, h=Stunde, IL17i = Interleukin-17-Inhibitor, l = Liter, mg = Milligramm, mm = Millimeter, MTX = Methotrexat, n = Anzahl, NRS = Numerische Rating-Skala, SpA = Spondyloarthritis, SSZ = Sulfasalazin, TNFi = Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Inhibitoren

### 3.3 Klinischer Verlauf bei Patient:innen mit Spondyloarthritis

Zur Analyse des Verlaufs der Patient:innen mit SpA wurden die 1-Jahresdaten der Patient:innen mit SpA (n=62) der Folgevisite zwei mit den Baselinedaten derselben Patient:innen verglichen. Die Krankheitsaktivitätsparameter der Patient:innen zeigten eine signifikante Reduktion: So lag der mediane CRP-Wert zum Zeitpunkt der Baseline bei 3,2 (IQA 0,7-6,7), ein Jahr später lediglich bei 1,7 (IQA 0,4-3,9). Der mediane ASDAS-CRP Wert betrug bei Einschluss der Patient:innen 2,5 (IQA 1,4-3,1), zur Folgevisite zwei 1,7 (IQA 1,0-2,7) ( $p=0,020$ ). Hierbei lagen 26 der 62 SpA- Patient:innen (41,9 %) zur Baseline im hohen Krankheitsaktivitätsbereich. Nach einem Jahr befanden sich lediglich 22 der 62 SpA-Patient:innen (35,5 %) im hohen Krankheitsaktivitätsbereich des ASDAS-CRP. Sowohl das globale Ärzt:innenurteil, als auch das globale Patient:innenurteil und der BASFI verbesserten sich innerhalb eines Jahres signifikant (siehe Tabelle 4). Im Vergleich zur Baseline erhielten die SpA-Patient:innen nach einem Jahr signifikant häufiger eine Therapie mit einem bDMARD ( 6,6 % vs. 40,3 %,  $p = <0,001$ ).

**Tabelle 4:** Gegenüberstellung der 1-Jahresdaten der Patient:innen mit Spondyloarthritis

Variable	SpA zur Baseline (n=62)	SpA nach einem Jahr (n=62)	p-Wert
<b>Rückenschmerzen</b>			
Rückenschmerzen aktuell (%)	48/60 (80,0)	39 (62,9)	0,754
Rückenschmerzen innerhalb der letzten 6 Monate (%)	57/60 (95,0)	44 (71,0)	1,000
<b>Krankheitsaktivitätsparameter</b>			
Globales Ärzt:innenurteil, 0-10 NRS	3,9 (2,5) 4,0 [2,0-6,0]	2,1 (2,2) 1,0 [0,5-3,5]	<b>&lt;0,001</b>

Variable	SpA zur Baseline (n=62)	SpA nach einem Jahr (n=62)	p-Wert
Globales Patient:innenurteil, 0-10 NRS	4,6 (3,2) 5,0 [1,8-8,0]	3,2 (2,7) 2,0 [2,0-5,0]	<b>0,010</b>
BASDAI, 0-10 Punkte	3,5 (2,3) 2,9 [1,6-5,3]	3,0 (2,2) 2,6 [1,2-4,8]	0,108
BASFI, 0-10 Punkte	2,5 (4,3) 1,7 [0,3-3,2]	1,6 (1,8) 1,0 [0,0-3,0]	<b>0,020</b>
ASDAS-CRP	2,4 (1,1) 2,5 [1,4-3,1]	2,0 (1,1) 1,7 [1,0-2,7]	<b>0,020</b>
- nicht aktiv (%)	10 (16,1)	17 (27,4)	0,167
- geringe Krankheitsaktivität (%)	17 (27,4)	22 (35,5)	0,424
- hohe Krankheitsaktivität (%)	26 (41,9)	16 (25,8)	<b>0,031</b>
- sehr hohe Krankheitsaktivität (%)	9 (14,5)	7 (11,3)	0,727
ASDAS-ESR	2,4 (1,0) 2,5 [1,6-3,0]	2,0 (1,0) 1,8 [1,2-2,7]	<b>0,039</b>
Schmerzen, 0-10 NRS	4,1 (2,7) 4,0 [2,0-6,3]	3,4 (2,9) 3,0 [1,0-6,0]	0,080
<b>Klinische Untersuchung</b>			
modifizierter Schobertest (cm)	4,1 (2,1) 4,0 [3,0-5,0]	4,2 (1,2) 4,4 [3,5-5,0]	0,093
laterale Flexion, Mittelwert (cm)	16,1 (5,5) 17,0 [11,8-20,1]	16,8 (5,6) 17,3 [14,0-20,6]	0,202
<b>Laborparameter</b>			
CRP (mg/l)	7,0 (12,3) 3,2 [0,7-6,7]	5,6 (10,4) 1,7 [0,4-3,9]	<b>0,018</b>
BSG (mm/h)	17,5 (14,7) 12,0 [8,0-22,0]	13,4 (12,2) 10,0 [4,8-15,0]	0,104
<b>SpA Merkmale</b>			
Psoriasis (%)	6 (9,7)	4 (6,5)	0,453
CED (%)	3 (4,8)	4 (6,5)	1,000
Arthritis (%)	4 (6,5)	1 (1,6)	0,625

Variable	SpA zur Baseline (n=62)	SpA nach einem Jahr (n=62)	p-Wert
Daktylitis (%)	0	0	
Enthesitis (%)	2 (3,2)	4 (6,5)	<b>0,453</b>
<b>Therapie</b>			
NSAR (%)	28/61 (45,9)	34 (54,8)	0,359
Systemische Steroide (%)	11 (17,7)	4 (6,5)	0,092
Systemische Therapie (%)	17 (27,4)	29 (46,8)	<b>0,017</b>
csDMARD (%) [CsA; MTX; SSZ; Leflunomid]	7 (6,6) [0; 4; 2; 1]	4 (6,5) [0; 3; 1; 0]	1,000
bDMARD (%) [monoklonaler TNFi, ETN, IL17i]	7 (6,6) [5; 1; 1]	25 (40,3) [23; 2; 0]	<b>&lt;0,001</b>

Mittelwert mit Standardabweichung (MW (SD)) sowie Median mit Interquartilsabstand (Median [IQA]) für numerische Variablen angegeben. Für kategoriale Variablen ist die Häufigkeit in % angegeben. Fettgedruckte Werte zeigen eine Signifikanz bei alpha 0,05. P-Wert für Wilcoxon-Test für numerische und McNemar-Test für kategoriale Variablen.

Abkürzungen: ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-reaktives Protein, ASDAS-ESR = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Erythrozytensedimentationsrate, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, bDMARD = biologische Disease Modifying Antirheumatic Drug, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CED = chronisch entzündliche Darmerkrankungen, cm = Zentimeter, CRP = C-reaktives Protein, CsA = Ciclosporin, csDMARD = conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drug, ETN = Etanercept, h = Stunde, IL17i = Interleukin-17-Inhibitor, l = Liter, mg = Milligramm, mm = Millimeter, MTX = Methotrexat, n = Anzahl, NRS = Numerische Rating-Skala, SpA = Spondyloarthritis, SSZ = Sulfasalazin, TNFi = Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Inhibitoren

### 3.4 Subgruppenanalyse von Patient:innen mit Spondyloarthritis mit und ohne bDMARD-Therapie

#### 3.4.1 Gruppenvergleich zur Baseline

7 von 106 SpA-Patient:innen (6,6 %) erhielten zur Baseline eine Therapie mit einem bDMARD. Demgegenüber wurden 99 von 106 SpA-Patient:innen (93,4 %) ohne bDMARD-therapiert. Die Krankheitsaktivität der SpA unterschied sich bei den beiden Patient:innengruppen nicht signifikant. In der Gruppe der SpA-Patient:innen ohne Therapie wiesen mehr Patient:innen entzündliche Veränderungen auf, die der ASAS-Definition für ein positives MRT der SIG entsprechen (60,4 % vs. 14,3 %,  $p = 0,005$ ) (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Vergleich klinischer Parameter zwischen Patient:innen mit Spondyloarthritis mit und ohne bDMARD-Therapie zur Baseline

Variable	Gesamt (n=106)	Therapie (n=7)	keine Therapie (n=99)	p-Wert
<b>Demografische Daten</b>				
Alter (Jahre)	41,9 (11,6) 41,5 [32,0-50,0]	43,7 (10,4) 43,0 [37,0-57,0]	41,7 (11,7) 41,0 [32,0-50,0]	0,580
Geschlecht (männlich) (%)	67 (63,2)	4 (57,1)	63 (63,6)	0,706
<b>Krankheitsaktivitätsparameter</b>				
Globales Ärzt:innenurteil, 0-10 NRS	3,4 (2,5) 3,0 [1,0-5,3]	4,2 (2,4) 4,0 [3,0-5,0]	3,4 (2,5) 3,0 [1,0-6,0]	0,387
Globales Patient:innenurteil, 0-10 NRS	4,0 (3,2) 3,0 [1,0-6,3]	4,7 (2,7) 4,0 [3,0-8,0]	3,9 (3,2) 3,0 [1,0-6,0]	0,434
BASFI, 0-10 Punkte	2,2 (3,7) 1,0 [0,3-2,9]	2,2 (1,3) 2,5 [0,8-3,3]	2,2 (3,9) 0,9 [0,3-2,7]	0,214
BASDAI, 0-10 Punkte	3,3 (2,2) 2,7 [1,4-4,8]	3,5 (2,0) 3,1 [2,0-5,9]	3,2 (2,2) 2,6 [1,4-4,7]	0,629
ASDAS-CRP	2,2 (1,0) 2,0 [1,4-2,9]	2,3 (0,8) 2,3 [1,5-3,1]	2,2 (1,0) 2,0 [1,3-2,9]	0,537
ASDAS-ESR	2,2 (1,0) 2,1 [1,4-2,9]	2,3 (0,7) 2,1 [1,7-3,0]	2,2 (1,0) 2,1 [1,3-2,9]	0,814
Schmerzen, 0-10 NRS	3,7 (2,6) 3,0 [1,0-6,0]	4,3 (2,1) 4,0 [3,0-6,0]	3,7 (2,7) 3,0 [1,0-6,0]	0,461
<b>Klinische Untersuchung</b>				
Modifizierter Schobertest (cm)	3,9 (1,8) 3,9 [3,0-4,9]	3,0 (1,5) 3,0 [1,5-4,3]	4,0 (1,8) 3,9 [3,0-4,9]	0,625
Laterale Flexion, Mittelwert (cm)	16,0 (6,1) 17,0 [11,0-20,0]	15,5 (4,5) 14,5 [12,0-20,0]	16,1 (6,2) 17,0 [11,0-20,1]	0,743
<b>Laborparameter</b>				
CRP (mg/l)	5,9 (10,5) 2,6 [0,8-6,0]	7,3 (10,5) 1,0 [0,4-21,0]	5,9 (10,5) 2,6 [0,8-6,0]	0,638
BSG (mm/h)	17,7 (16,3) 11,5 [7,0-21,3]	13,0 (7,5) 10,0 [9,5-16,0]	18,0 (16,7) 12,0 [6,3-21,8]	0,748

Variable	Gesamt (n=106)	Therapie (n=7)	keine Therapie (n=99)	p-Wert
HLA-B27 positiv (%)	98 (92,5)	5 (71,4)	93 (93,9)	0,087
<b>MRT-Bildgebung</b>				
aktiv entzündliche Veränderungen im MRT (%)	63/102 (61,8)	2/6 (33,3)	61/96 (63,5)	0,199
ASAS-Kriterien für positives MRT erfüllt (%)	58/102 (56,9)	1/7 (14,3)	58/96 (60,4)	<b>0,005</b>
strukturelle, postentzündliche Veränderungen im MRT (%)	79/102 (77,5)	4/6 (66,7)	75/96 (78,1)	0,615
MRT ist typisch für SpA (%)	83/102 (81,4)	4/6 (66,7)	79/96 (82,3)	0,310

Mittelwert mit Standardabweichung (MW (SD)) sowie Median mit Interquartilsabstand (Median [IQA]) für numerische Variablen angegeben. Für kategoriale Variablen ist die Häufigkeit in % angegeben. Fettgedruckte Werte zeigten eine Signifikanz bei alpha 0,05. P-Wert für Mann-Whitney-U-Test für numerische und exaktem Test nach Fisher für kategoriale Variablen.

Abkürzungen: ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-reaktives Protein, ASDAS- ESR = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Erythrozytensedimentationsrate, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, bDMARD = biologic Disease Modifying Antirheumatic Drug, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CED = chronisch entzündliche Darmerkrankungen, c = Zentimeter, CRP = C-reaktives Protein, h = Stunde, l = Liter, mg=Milligram, mm = Millimeter, MRT= Magnetresonanztomographie, n = Anzahl, NRS = Numerische Rating-Skala, SpA = Spondyloarthritis

### 3.4.2 Gruppenvergleich nach einem Jahr

Bei 25 von 62 Patient:innen (40,3 %) wurde zur Folgevisite zwei eine Therapie mit einem bDMARD angewendet. 37 von 62 SpA Patient:innen (58,7 %) erhielten dahingegen keine Therapie mit einem bDMARD. Patient:innen mit bDMARD-Therapie wiesen ein leicht erniedrigtes CRP auf im Vergleich zu Patient:innen ohne bDMARD-Therapie auf. Die Gegenüberstellung der Entzündungs- und Krankheitsaktivitätsparameter der Patient:innengruppen mit und ohne Therapie zeigte keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Vergleich klinischer Parameter zwischen Patient:innen mit Spondyloarthritis mit und ohne bDMARD-Therapie ein Jahr nach Studieneinschluss

Variable	Gesamt (n=62)	Therapie (n=25)	keine Therapie (n=37)	p-Wert
<b>Demografische Daten</b>				
Alter (Jahre)	43,2 (11,5) 43,5 [32,8-51,3]	39,4 (10,7) 38,0 [31,0-44,5]	45,8 (11,5) 48,0 [34,5 -55,5]	0,129
Geschlecht (männlich) (%)	38 (61,3)	14 (56,0)	24 (64,9)	0,597
<b>Krankheitsaktivitätsparameter</b>				
Globales Ärzt:innenurteil, 0-10 NRS	2,1 (2,2) 1,0 [0,5-3,5]	2,5 (2,6) 1,0 [1,0-3,8]	1,9 (1,8) 1,0 [0,0-3,5]	0,684
Globales Patient:innenurteil, 0-10 NRS	3,2 (2,7) 2,0 [1,0-5,0]	3,6 (3,0) 3,0 [1,0-7,0]	2,9 (2,6) 2,0 [1,0-5,0]	0,421
BASFI, 0-10 Punkte	1,6 (1,8) 1,0 [0,0-3,0]	1,4 (1,4) 1,0 [0,0-2,0]	1,4 (1,9) 1,0 [0,0-2,5]	0,320
BASDAI, 0-10 Punkte	3,0 (2,2) 2,6 [1,2-4,8]	2,8 (2,2) 2,4 [1,3-3,9]	3,1 (2,3) 2,6 [0,9-5,2]	0,590
ASDAS-CRP	2,0 (1,1) 1,7 [1,0-2,7]	1,9 (1,2) 1,5 [1,1-2,5]	2,0 (1,1) 2,0 [1,0-3,0]	0,455
ASDAS-ESR	2,0 (1,0) 1,8 [1,2-2,7]	2,0 (1,2) 1,8 [1,2-2,9]	2,0 (0,9) 1,8 [1,3-2,8]	0,897
Schmerzen, 0-10 NRS	3,4 (2,9) 3,0 [1,0-6,0]	3,0 (2,9) 3,0 [0,0-4,5]	3,7 (2,8) 3,0 [1,0-6,3]	0,332
<b>Klinische Untersuchung</b>				
Modifizierter Schobertest (cm)	4,2 (1,2) 4,4 [3,5-5,0]	4,2 (1,2) 4,5 [3,4-5,2]	4,2 (1,2) 4,2 [3,4-5,0]	0,948
Laterale Flexion, Mittelwert (cm)	16,8 (5,6) 17,3 [14,0-20,6]	17,6 (6,3) 18,5 [13,0-21,5]	16,3 (5,0) 17,0 [14,0-19,5]	0,318
<b>Laborparameter</b>				
CRP (mg/l)	5,6 (10,4) 1,7 [0,4-3,9]	4,5 (10,2) 0,9 [0,0-3,6]	6,3 (10,6) 2,1 [0,7-4,8]	0,077
BSG (mm/h)	13,4 (12,2) 10,0 [4,8-15,0]	14,0 (15,0) 8,0 [2,0-20,0]	12,9 (10,1) 10,0 [6,0-14,5]	0,388

Variable	Gesamt (n=62)	Therapie (n=25)	keine Therapie (n=37)	p-Wert
HLA-B27 (positiv) (%)	57 (91,9)	22 (88,0)	35 (94,6)	0,385

Mittelwert mit Standardabweichung (MW (SD)) sowie Median mit Interquartilsabstand (Median [IQA]) für numerische Variablen angegeben. Für kategoriale Variablen ist die Häufigkeit in % angegeben. Fettgedruckte Werte zeigten eine Signifikanz bei alpha 0,05. P-Wert für Mann-Whitney-U-Test für numerische und exaktem Test nach Fisher für kategoriale Variablen.

Abkürzungen: ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-reaktives Protein, ASDAS-ESR = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Erythrozytensedimentationsrate, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, bDMARD = biologic Disease Modifying Antirheumatic Drug, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CED = chronisch entzündliche Darmerkrankungen, cm = Zentimeter, CRP = C-reaktives Protein, h = Stunde, l = Liter, mg = Milligram, mm = Millimeter, n = Anzahl, NRS = Numerische Rating-Skala, SpA = Spondyloarthritis

### 3.5 Ergebnisse der logistischen Regression

Zur Untersuchung der Assoziation bestimmter Faktoren mit dem Vorhandensein einer SpA erfolgte eine multivariable logistische Regressionsanalyse.

Die HLA-B27 Positivität (OR 6,8; 95%-KI 2,6-17,8;  $p < 0,001$ ), das CRP (OR 1,1; 95%-KI 1,0-1,2;  $p = 0,017$ ), das männliche Geschlecht (OR 2,0; 95%-KI 1,0-3,9;  $p = 0,047$ ) und das Vorhandensein einer Psoriasis (OR 11,3; 95%-KI 1,2-102,7;  $p = 0,032$ ) zeigten auch in der multivariablen Analyse eine signifikante Assoziation. Der Effekt des entzündlichen Rückenschmerzes (OR 2,0; 95%-KI 0,9-4,1;  $p = 0,074$ ) verlor in der multivariablen Analyse die Signifikanz (siehe Tabelle 7).



**Tabelle 7:** Potenziell assoziierte Faktoren mit der Diagnose einer Spondyloarthritis bei Patient:innen mit akuter anteriorer Uveitis - Ergebnisse der logistischen Regression

Variablen	Univariable logistische Regression		Multivariable logistische Regression	
	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
Geschlecht (männlich)	2,24 (1,25-4,03)	<b>0,007</b>	1,98 (1,01-3,87)	<b>0,047</b>
Alter (Jahre)	1,02 (0,99-1,04)	0,186	1,00 (0,99-1,05)	0,276
HLA-B27 (positiv)	6,24 (2,66-14,63)	<b>&lt;0,001</b>	6,82 (2,61-17,84)	<b>&lt;0,001</b>
CRP (mg/dl)	1,08 (1,02-1,16)	<b>0,016</b>	1,09 (1,02-1,17)	<b>0,017</b>
Psoriasis (jemals)	14,6 (1,9-112,4)	<b>0,010</b>	11,26 (1,23-102,73)	<b>0,032</b>
Entzündlicher Rückenschmerz (ja)	2,14 (1,17-3,92)	<b>0,014</b>	1,96 (0,94-4,10)	0,074
Anzahl der zurückliegenden Uveitisepisoden (jemals)	1,02 (0,99-1,04)	0,263	1,02 (0,98-1,05)	0,402

*Fettgedruckte Werte zeigten eine Signifikanz bei alpha 0,05; n=189*

*Abkürzungen: CRP = C-reaktives Protein, dl = Deziliter, HLA-B27 = humanes Leukozytenantigen B27, KI = Konfidenzintervall, mg = Milligramm, OR = Odds Ratio*

### 3.6 Ophthalmologische Manifestationen bei Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis

#### 3.6.1 Gruppenvergleich zwischen Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis

##### 3.6.1.1 Anzahl und Häufigkeit der akuten anterioren Uveitis

Die Analyse zur Rezidivhäufigkeit der AAU bei Patient:innen mit und ohne SpA ist in Tabelle 8 dargestellt. 75 von 106 Patient:innen mit SpA (70,8 %) hatten bereits zum Zeitpunkt der Baseline rezidivierende Uveitiden. Im Vergleich dazu traten bei 55 von 83 Patient:innen ohne SpA (66,3 %) rezidivierende Uveitiden vor der Baseline auf. Die Anzahl der zurückliegenden Uveitisepisoden sowohl vor Studieneinschluss als auch zwischen Baseline und Folgevisite zwei wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf ( $p=0,774$  bzw.  $p=0,315$ ).

**Tabelle 8:** Anzahl und Häufigkeit der akuten anterioren Uveitis bei Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis zur Baseline

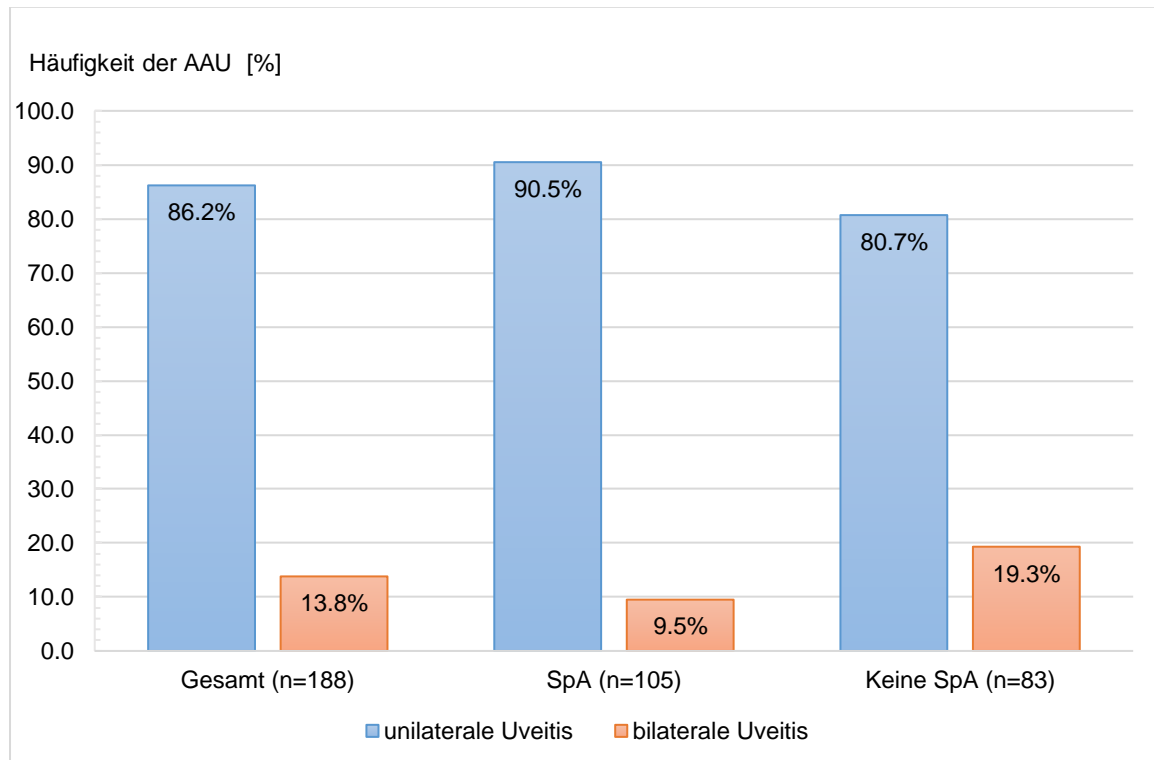
Variable	Gesamt (n=189)	SpA (n=106)	keine SpA (n=83)	p-Wert
<b>Anzahl der Uveitisepisoden</b>				
Anzahl zurückliegender Uveitisepisoden (jemals)	6,9 (11,7) 2,0 [1,0-6,0]	7,7 (13,5) 2,5 [1,0-6,0]	5,8 (8,9) 2,0 [1,0-7,0]	0,774
Anzahl zurückliegender Uveitisepisoden innerhalb der letzten 12 Monate	1,7 (1,3) 1,0 [1,0-2,0]	1,6 (1,3) 1,0 [1,0-2,0]	1,8 (1,3) 1,0 [1,0-2,0]	0,284
Anzahl zurückliegender Uveitisepisoden (Baseline-FV2) (n=103)	0,8 (1,3) 0,0 [0,0-1,0]	0,9 (1,5) 0,0 [0,0-1,0]	0,5 (0,7) 0,0 [0,0-1,0]	0,315
<b>Rezidivhäufigkeit der Uveitis</b>				
rezidivierende Uveitis zwischen Baseline und FV2 (%)	51/103 (49,5)	28/62 (45,2)	23/41 (56,1)	0,318
rezidivierende Uveitis vor Studieneinschluss (%)	130 (68,8)	75 (70,8)	55 (66,3)	0,530
<b>Zeitpunkt der AAU</b>				
aktuell aktive Uveitis (Baseline) (%)	95 (50,3)	55 (51,9)	40 (48,2)	0,661
aktuell aktive Uveitis (FV2) (%)	13/103 (12,6)	8/62 (12,9)	5/41 (12,2)	1,000
letzte Uveitisepisode (Tage)	145,9 (255,1) 60,0 [30,0-150,0]	172,7 (314,2) 60,0 [30,0-180,0]	115,1 (160,8) 60,0 [30,0-120,0]	0,447
Anzahl der Jahre seit erster Uveitisepisode	5,9 (8,0) 2,4 [0,3-8,2]	6,6 (7,9) 3,4 [0,3-11,2]	5,1 (8,2) 1,4 [0,3-5,6]	0,164
Alter bei der ersten Uveitisepisode (Jahre)	35,0 (11,9) 33,0 [27,0-42,0]	35,4 (11,5) 33,0 [27,0-42,3]	34,5 (12,5) 33,0 [26,0-41,0]	0,470

Mittelwert mit Standardabweichung (MW (SD)) sowie Median mit Interquartilsabstand (Median [IQA]) für numerische Variablen angegeben. Für kategoriale Variablen ist die Häufigkeit in % angegeben. Fettgedruckte Werte zeigten eine Signifikanz bei alpha 0,05. P-Wert für Mann-Whitney-U-Test für numerische und exaktem Test nach Fisher für kategoriale Variablen.

Abkürzungen: AAU = akute anteriore Uveitis, FV 2 = Folgevisite zwei (1 Jahr nach Baseline), n = Anzahl, SpA = Spondyloarthritis

### 3.6.1.2 Lokalisation der akuten anterioren Uveitis

Bei 162 von 188 Patient:innen (86,2 %) lag eine unilaterale AAU vor. Diese trat häufiger bei Patient:innen mit SpA (90,5 % vs. 80,7 %,  $p=0,059$ ) auf (siehe Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Lokalisation der akuten anterioren Uveitis bei Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis zur Baseline

*Für kategoriale Variablen ist die Häufigkeit in % angegeben.*

*Abkürzungen: AAU = akute anteriore Uveitis, SpA = Spondyloarthritis*

### 3.6.1.3 Ausprägung der akuten anterioren Uveitis

Hinsichtlich der Ausprägung der AAU lässt sich feststellen, dass diese sich bei Patient:innen mit und ohne Diagnose einer SpA nicht signifikant unterscheidet. Sowohl augenärztliche Befunde wie das Vorliegen von Vorderkammertrübungen und -zellen, Synechien und Fibrinbildung als auch die Einnahme von oralen Glukokortikoiden konnten keinen Unterschied zwischen den Patient:innen mit und ohne SpA aufzeigen (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9:** Klinische Manifestation der akuten anterioren Uveitis bei Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis zur Baseline

Variable	Gesamt (n=189)	SpA (n=106)	Keine SpA (n=83)	p-Wert
<b>Aktueller Augenärztlicher Befund</b>				
Augeninnendruck links (mmHg)	15,4 (3,9) 15,0 [13,0-17,0]	15,4 (4,0) 15,0 [13,0-17,0]	15,4 (3,9) 15,0 [13,0-18,0]	0,794
Augeninnendruck rechts (mmHg)	15,4 (3,6) 15,0 [13,0-18,0]	15,6 (4,0) 15,0 [13,0-17,0]	15,2 (3,1) 15,0 [13,0-16,3]	0,634
Visus links	0,9 (0,3) 1,0 [0,8-1,0]	0,9 (0,3) 1,0 [0,6-1,0]	0,9 (0,2) 1,0 [0,8-1,0]	0,724
Visus rechts	0,9 (0,3) 1,0 [0,8-1,0]	0,9 (0,3) 1,0 [0,8-1,0]	0,9 (0,2) 1,0 [0,8-1,0]	0,946
Vorderkammertrübungen (%)	20/127 (15,7)	13/70 (18,6)	7/57 (12,3)	0,463
Vorderkammerzellen (%)	21/127 (16,5)	12/69 (17,4)	9/58 (15,5)	0,815
Synechien (%)	22/119 (18,5)	13/68 (19,1)	9/51 (17,6)	1,000
<b>Diagnostischer Test</b>				
Schirmertest links (mm)	17,7 (9,6) 17,0 [10,0-25,3]	16,0 (9,9) 15,0 [7,0-21,0]	19,4 (9,2) 19,0 [11,0-27,0]	0,143
Schirmertest rechts (mm)	15,3 (9,7) 14,5 [7,0-21,8]	14,9 (9,8) 13,0 [6,5-20,0]	15,7 (9,8) 15,0 [7,0-25,0]	0,651
<b>Aktuelle Therapie</b>				
Orale Cortisontherapie (%)	41 (21,7)	23 (21,7)	18/21,7	1,000
Lokale Uveitistherapie (%)	111 (58,7)	58 (54,7)	53 (63,9)	0,235
<b>Augenärztliche Vorbefunde</b>				
Subkonjunktivale Injektion jemals (%)	32 (18,7)	18/94 (19,1)	14/77 (18,2)	1,000
Synechien jemals (%)	59/98 (60,2)	32/59 (54,2)	27/39 (69,2)	0,148
Fibrinreaktion jemals (%)	55/151 (36,4)	30/81 (37,0)	25/70 (35,7)	1,000

Mittelwert mit Standardabweichung (MW (SD)) sowie Median mit Interquartilsabstand (Median [IQA]) für numerische Variablen angegeben. Für kategoriale Variablen ist die Häufigkeit in % angegeben. Fettgedruckte Werte zeigten eine Signifikanz bei alpha 0,05. P-Wert für Mann-Whitney-U-Test für numerische und exaktem Test nach Fisher für kategoriale Variablen.

Abkürzungen: AAU = akute anteriore Uveitis, mm = Millimeter, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule, n = Anzahl, SpA = Spondyloarthritis

### 3.6.2 Gruppenvergleich zwischen Patient:innen mit und ohne aktiver, akuter anteriorer Uveitis

#### 3.6.2.1 Klinische Eigenschaften zur Baseline

Bei 95 Patient:innen lag zum Zeitpunkt der Baseline eine aktive AAU vor. Im Vergleich zur Patient:innengruppe ohne aktiver AAU fiel das globale Ärzt:innenurteil bei Patient:innen mit aktiver Uveitis bei der Baseline signifikant schlechter aus (3,9 (2,6) vs. 2,2 (2,0),  $p < 0,001$ ). Demgegenüber beurteilten Patient:innen mit aktiver AAU ihren globalen Zustand etwas besser als Patient:innen ohne aktive Uveitis (3,1 (2,9) vs. 3,9 (3,2),  $p = 0,065$ ). Sowohl lokale Uveitistherapien als auch systemische Therapien wurden vermehrt von Patient:innen mit aktiver AAU eingenommen. Hinsichtlich der Krankheitsaktivität der SpA (entzündliche Veränderungen im MRT, BASDAI, BASFI und aktuelle Rückenschmerzen) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patient:innengruppen (siehe Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Vergleich von klinischen Eigenschaften der Spondyloarthritis bei Patient:innen mit und ohne aktiver akuter anteriorer Uveitis zur Baseline

Variable	Gesamt (n=189)	aktive AAU (n=95)	keine aktive AAU (n=94)	p-Wert
<b>Demografische Daten</b>				
Alter (Jahre)	40,8 (12,3) 39,0 [31,0-50,0]	40,8 (12,1) 39,0 [31,0-49,0]	40,8 (12,5) 40,0 [31,0-50,0]	0,926
Geschlecht (männlich) (%)	103 (54,5)	54 (56,8)	49 (52,1)	0,560
<b>Rückenschmerzen</b>				
Aktuelle Rückenschmerzen (letzte Woche) (%)	129 (68,3)	62 (65,3)	67 (71,3)	0,435
Entzündlicher Rückenschmerz (%)	121 (64,0)	58 (61,1)	63 (67,0)	0,449
<b>Krankheitsaktivitätsparameter</b>				
Globales Ärzt:innenurteil, 0-10 NRS	3,1 (2,5) 3,0 [1,0-5,0]	3,9 (2,6) 4,0 [2,0-6,0]	2,2 (2,0) 2,0 [0,7-4,0]	<b>&lt;0,001</b>
Globales Patient:innenurteil, 0-10 NRS	3,5 (3,1) 3,0 [1,0-6,0]	3,9 (3,2) 4,0 [1,0-6,3]	3,1 (2,9) 3,0 [0,0-5,0]	0,065
BASFI, 0-10 Punkte	1,7 (3,0) 0,7 [0,2-2,4]	2,0 (3,6) 1,0 [0,3-2,5]	1,4 (2,2) 0,6 [0,1-2,1]	0,095

<b>Variable</b>	<b>Gesamt (n=189)</b>	<b>aktive AAU (n=95)</b>	<b>keine aktive AAU (n=94)</b>	<b>p-Wert</b>
BASDAI, 0-10 Punkte	3,1 (2,0) 2,6 [1,4-4,5]	3,2 (2,1) 2,8 [1,4-4,5]	3,0 (2,0) 2,6 [1,4-4,2]	0,515
ASDAS-CRP	2,0 (0,9) 1,8 [1,2-2,7]	2,0 (1,0) 1,9 [1,3-2,7]	1,9 (0,9) 1,7 [1,1-2,7]	0,460
ASDAS-ESR	2,0 (1,0) 1,9 [1,3-2,7]	2,0 (1,0) 2,0 [1,3-2,7]	2,0 (0,9) 1,8 [1,2-2,6]	0,581
Schmerzen, 0-10 NRS	3,7 (2,7) 3,0 [1,0-6,0]	3,9 (2,9) 3,5 [1,0-6,3]	3,5 (2,4) 3,0 [1,0-5,0]	0,349
<b>Klinische Untersuchung</b>				
modifizierter Schobertest (cm)	4,2 (2,0) 4,0 [3,0-5,0]	4,3 (2,1) 4,0 [3,0-5,0]	4,2 (1,8) 4,0 [3,0-5,0]	0,885
Laterale Flexion, Mittelwert (cm)	16,6 (5,6) 17,0 [13,5-20,1]	16,8 (5,5) 17,5 [14,0-20,5]	16,3 (5,7) 16,5 [12,3-20,0]	0,549
<b>Laborparameter</b>				
CRP (mg/dl)	4,5 (8,7) 1,8 [0,5-4,6]	4,3 (9,8) 1,4 [0,4-4,0]	4,6 (7,5) 2,3 [0,5-5,1]	0,524
BSG (mm/h)	14,7 (14,1) 10,0 (5,8-20,0)	14,0 (13,2) 10,0 [5,0-18,0]	15,5 (15,1) 10,0 [6,0-20,0]	0,524
HLA-B27 (%)	153 (81,0)	79 (83,2)	74 (78,2)	0,464
<b>MRT-Bildgebung</b>				
aktiv entzündliche Veränderungen im MRT (%)	67/185 (36,2)	31/93 (33,3)	36/92 (39,1)	0,447
ASAS-Kriterien für positives MRT erfüllt (%)	61/185 (33,0)	27/93 (29,0)	34/92 (37,0)	0,276
strukturelle, postentzündliche Veränderungen im MRT (%)	85/185 (45,9)	40/93 (43,0)	45/92 (48,9)	0,462
MRT ist typisch für SpA (%)	89/185 (48,1)	42/93 (45,2)	47/92 (51,1)	0,463
<b>Therapie</b>				
lokale Uveitistherapie aktuell (%)	111 (58,7)	87 (91,6)	24 (25,5)	<b>&lt;0,001</b>
NSAR-Therapie (%)	65/171 (38,0)	32/87 (36,8)	33/84 (39,3)	0,755

Variable	Gesamt (n=189)	aktive AAU (n=95)	keine aktive AAU (n=94)	p-Wert
systemische Steroide aktuell (%)	41 (21,7)	32 (33,7)	26 (27,7)	0,431
systemische Therapie aktuell (%)	54 (28,6)	39 (41,1)	14 (14,9)	<b>&lt;0,001</b>
csDMARD (%) [CsA; MTX; SSZ; Leflunomid]	11 (5,8) [1; 8; 2; 1]	3 (3,2) [0; 2; 1; 0]	9 (9,6) [1; 6; 1; 1]	0,213
bDMARD (%) [monoklonaler TNFi, ETN, IL17i]	8 (4,2) [6; 1; 1]	3 (3,2) [2; 0; 1]	5 (5,3) [4; 1; 0]	0,497

Mittelwert mit Standardabweichung (MW (SD)) sowie Median mit Interquartilsabstand (Median [IQA]) für numerische Variablen angegeben. Für kategoriale Variablen ist die Häufigkeit in % angegeben. Fettgedruckte Werte zeigten eine Signifikanz bei alpha 0,05. P-Wert für Mann-Whitney-U-Test für numerische und exaktem Test nach Fisher für kategoriale Variablen.

Abkürzungen: ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-reaktives Protein, ASDAS-ESR = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Erythrozytensedimentationsrate, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, bDMARD = biologic Disease Modifying Antirheumatic Drug, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CED = chronisch entzündliche Darmerkrankungen, cm = Zentimeter, CRP = C-reaktives Protein, CsA = Ciclosporin, csDMARD = conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drug, ETN = Etanercept, h = Stunde, HLA-B27 = humanes Leukozytenantigen B27, IL 17i = Interleukin-17-Inhibitoren, l = Liter MTX = Methotrexat, mg = Milligramm, mm = Millimeter, MRT = Magnetresonanztomographie, n = Anzahl, NRS = Numerische Rating-Skala, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, SSZ = Sulfasalazin, SpA = Spondyloarthritis, TNFi = Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Inhibitoren

### 3.6.2.2 Klinische Eigenschaften von Patient:innen mit Spondyloarthritis zur Baseline

Zum Zeitpunkt der Baseline hatten 55 Patient:innen mit SpA (51,9 %) eine aktive und 51 Patient:innen mit SpA (48,1 %) keine aktive Uveitis. Tabelle 11 stellt die Krankheitsaktivität der SpA in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer AAU in der Subgruppe der SpA-Patient:innen dar. Hinsichtlich der Krankheitsaktivitätsparameter ist auffällig, dass sowohl das globale Ärzt:innenurteil, als auch der BASDAI und der BASFI bei Patient:innen mit aktiver Uveitis signifikant erhöht sind im Vergleich zu Patient:innen ohne aktiver AAU (siehe Tabelle 11). Im Gegensatz dazu gab es keine Unterschiede in der Bildgebung, den Entzündungsparametern und den Untersuchungsbefunden zwischen den Subgruppen von SpA-Patient:innen mit und ohne aktiver AAU bei der Baseline vor. Im Hinblick auf die Therapien erhielten SpA Patient:innen mit einer AAU signifikant häufiger eine lokale Uveitistherapie und eine

systemische Steroidtherapie (50 (90,9 %) vs. 8 (15,7 %),  $p < 0,001$  und 21 (38,2 %) vs. 2 (3,9 %),  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 11:** Vergleich von klinischen Eigenschaften der Spondyloarthritis bei Patient:innen mit Spondyloarthritis mit und ohne aktiver akuter anteriorer Uveitis zur Baseline

Variable	Gesamt (n=106)	aktive AAU (n=55)	keine aktive AAU (n=51)	p-Wert
<b>Demografische Daten</b>				
Alter (Jahre)	41,9 (11,6) 41,5 [32,0-50,0]	40,6 (10,4) 39,0 [33,0-46,0]	43,2 (12,8) 43,0 [32,0-51,0]	0,335
Geschlecht (männlich)	67 (63,2)	33 (60,0)	34 (66,7)	0,548
<b>Rückenschmerzen</b>				
Rückenschmerzen aktuell (letzte 7 Tage)	79 (74,5)	42 (76,4)	37 (72,5)	0,663
Entzündlicher Rückenschmerz (%)	76 (71,7)	37 (67,3)	39 (76,5)	0,389
<b>Krankheitsaktivitätsparameter</b>				
Globales Ärzt:innenurteil, 0-10 NRS	3,4 (2,5) 3,0 [1,0-5,2]	4,3 (2,5) 4,0 [3,0-6,0]	2,5 (2,1) 20,0 [10,0-40,0]	<b>&lt;0,001</b>
Globales Patient:innenurteil, 0-10 NRS	4,0 (3,2) 3,0 [1,0-6,03]	3,6 (2,2) 3,3 [1,8-5,2]	2,9 (2,1) 2,1 [1,3-3,5]	0,058
BASFI, 0-10 Punkte	2,2 (3,7) 1,0 [0,3-2,9]	4,6 (3,2) 5,0 [2,0-8,0]	3,3 (3,1) 3,0 [1,0-6,0]	<b>0,036</b>
BASDAI, 0-10 Punkte	3,3 (2,2) 2,7 [1,4-4,8]	2,7 (4,4) 1,8 [0,5-3,3]	1,6 (3,1) 3,0 [1,0-6,0]	<b>0,014</b>
ASDAS-CRP	2,2 (1,0) 2,1 [1,4-2,9]	2,3 (1,0) 2,2 [1,4-2,9]	2,0 (1,0) 1,7 [1,2-2,9]	0,223
ASDAS-ESR	2,2 (1,0) 2,1 [1,4-2,9]	2,3 (1,0) 2,3 [1,7-3,0]	2,1 (1,0) 1,8 [1,3-2,9]	0,170
Schmerzen, 0-10 NRS	3,7 (2,6) 3,0 [1,0-6,0]	4,2 (2,8) 4,0 [2,0-7,0]	3,2 (2,3) 3,0 [1,0-5,0]	0,100
<b>Klinische Untersuchung</b>				
modifizierter Schobertest (cm)	3,9 (1,8) 3,9 [3,0-4,9]	4,2 (2,1) 4,0 [3,0-5,0]	3,6 (1,4) 3,5 [2,9-4,5]	0,143



Variable	Gesamt (n=106)	aktive AAU (n=55)	keine aktive AAU (n=51)	p-Wert
Laterale Flexion (Mittelwert) (cm)	16,0 (6,1) 17,0 [11,0-20,0]	16,3 (5,6) 17,0 [13,1-20,0]	15,8 (6,5) 16,5 [10,0-20,5]	0,688
<b>Laborparameter</b>				
CRP (mg/dl)	5,9 (10,5) 2,6 [0,8-6,0]	6,1 (12,3) 1,8 [0,7-6,8]	5,7 (8,2) 3,3 [1,2-5,5]	0,444
BSG (mm/h)	17,7 (16,3) 11,5 [7,0-21,3]	16,3 (14,7) 10,0 [6,0-20,0]	19,2 (17,8) 12,0 [8,0-25,0]	0,445
HLA-B27 (positiv) (%)	98 (92,5)	51 (92,7)	47 (92,2)	1,000
<b>Bildgebung</b>				
aktiv entzündliche Veränderungen im MRT (%)	63/102 (61,8)	30/53 (56,6)	33/49 (67,3)	0,311
ASAS-Kriterien für positives MRT erfüllt (%)	58/102 (56,9)	26/53 (49,1)	32/49 (65,3)	0,113
strukturelle, postentzündliche Veränderungen im MRT (%)	79/102 (77,5)	38/53 (71,7)	41/49 (83,7)	0,164
definitive röntgenologische Sacroiliitis (%)	47/72 (65,3)	22/34 (64,7)	25/49 (65,8)	1,000
<b>Therapie</b>				
NSAR (aktuell) (%)	48/100 (48,0)	23/51 (45,1)	25/49 (51,0)	0,689
Systemische Steroide (aktuell) (%)	23 (21,7)	21 (38,2)	2 (3,9)	<b>&lt;0,001</b>
lokale Uveitistherapie (aktuell) (%)	58 (54,7)	50 (90,9)	8 (15,7)	<b>&lt;0,001</b>
systemische Therapie (aktuell) (%)	32 (30,2)	22 (40,0)	10 (19,6)	<b>0,034</b>
csDMARD (%) [CsA; MTX; SSZ; Leflunomid]	7 (6,6) [0; 4; 2; 1]	2 (3,6) [0; 1; 1; 0]	5 (9,8) [0; 3; 1; 1]	0,663
bDMARD (%) [monoklonaler TNFi, ETN, IL17i]	7 (6,6) [5; 1; 1]	3 (5,5) [2; 0; 1]	4 (7,8) [3; 1; 1]	0,709

Mittelwert mit Standardabweichung (MW (SD)) sowie Median mit Interquartilsabstand (Median [IQA]) für numerische Variablen angegeben. Für kategoriale Variablen ist die Häufigkeit in % angegeben. Fettgedruckte Werte zeigten eine Signifikanz bei alpha 0,05. P-Wert für Mann-Whitney-U-Test für numerische und exaktem Test nach Fisher für kategoriale Variablen.

Abkürzungen: ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-reaktives Protein, ASDAS- ESR = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Erythrozytensedimentationsrate, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, bDMARD = biologic Disease Modifying Antirheumatic Drug, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CED = chronisch entzündliche Darmerkrankungen, cm = Zentimeter, CRP = C-reaktives Protein, CsA = Ciclosporin, csDMARD = conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drug, ETN = Etanercept, h = Stunde, HLA-B27 = humanes Leukozytenantigen B27, IL 17i = Interleukin-17-Inhibitoren, l = Liter, MTX = Methotrexat, mg = Milligram, mm = Millimeter, MRT = Magnetresonanztomographie, n = Anzahl, NRS = Numerische Rating-Skala, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, SpA = Spondyloarthritis, TNFi = Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Inhibitoren

### 3.6.3 Gruppenvergleich zwischen Patient:innen mit Spondyloarthritis mit und ohne bDMARD-Therapie

#### 3.6.3.1 Anzahl und Rezidivhäufigkeit der akuten anterioren Uveitis zur Baseline

Von 106 Patient:innen mit diagnostizierter SpA zur Baseline erhielten 7 Patient:innen (6,6 %) eine Therapie mit einem bDMARD, 99 Patient:innen (93,4 %) erhielten keine Therapie dieser Art. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Anzahl und Rezidivrate der AAU (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Anzahl und Häufigkeit der akuten anterioren Uveitis bei Patient:innen mit Spondyloarthritis mit und ohne bDMARD-Therapie zur Baseline

Variable	Gesamt (n=106)	Therapie (n=7)	keine Therapie (n=99)	p-Wert
<b>Anzahl der Uveitisepisoden</b>				
Anzahl zurückliegender AAU Episoden vor Baseline (jemals)	7,7 (13,5) 2,5 [1,0-6,0]	3,1 (3,1) 2,0 [2,0-3,0]	8,1 (13,9) 3,0 [1,0-6,0]	0,617
Anzahl zurückliegender AAU Episoden innerhalb der letzten 12 Monate vor Baseline	1,6 (1,3) 1,0 [1,0-2,0]	1,1 (1,2) 1,0 [0,0-2,0]	1,7 (1,3) 1,0 [1,0-2,0]	0,318
Anzahl zurückliegender AAU Episoden zwischen Baseline und FV2	1,2 (2,1) 0,0 [0,0-1,0]	1,2 (1,7) 1,0 [0,0-2,5]	1,2 (2,2) 0,0 [0,0-1,0]	0,650
aktuell aktive AAU (Baseline) (%)	55 (51,9)	3 (42,9)	52 (52,5)	0,709
<b>Rezidivhäufigkeit der Uveitis</b>				
rezidivierende AAU zwischen Baseline und FV2 (%)	28/62 (45,2)	2/5 (40,0)	26/57 (45,6)	1,000
rezidivierende AAU (vor der Baseline) (%)	75 (70,8)	6/7 (85,7)	67 (67,7)	0,647

Mittelwert mit Standardabweichung (MW (SD)) sowie Median mit Interquartilsabstand (Median [IQA]) für numerische Variablen angegeben. Für kategoriale Variablen ist die Häufigkeit in %

angegeben. *Fettgedruckte Werte zeigten eine Signifikanz bei alpha 0,05. P-Wert für Mann-Whitney-U-Test für numerische und exaktem Test nach Fisher für kategoriale Variablen.*

*Abkürzungen: AAU = akute anteriore Uveitis, bDMARD = biologic Disease Modifying Antirheumatic Drug, FV2 = Folgevisite 2 (1 Jahr nach Baseline), n = Anzahl*

### 3.6.3.2 Anzahl und Rezidivhäufigkeit der akuten anterioren Uveitis nach einem Jahr

25 von 62 Patient:innen mit SpA erhielten eine bDMARD-Therapie zum Zeitpunkt der Folgevisite zwei. Bei diesen Patient:innen zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Unterschiede bezüglich der Anzahl und Rezidivhäufigkeit der AAU (siehe Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Anzahl und Häufigkeit bei Patient:innen mit Spondyloarthritis mit und ohne bDMARD-Therapie ein Jahr nach Studieneinschluss

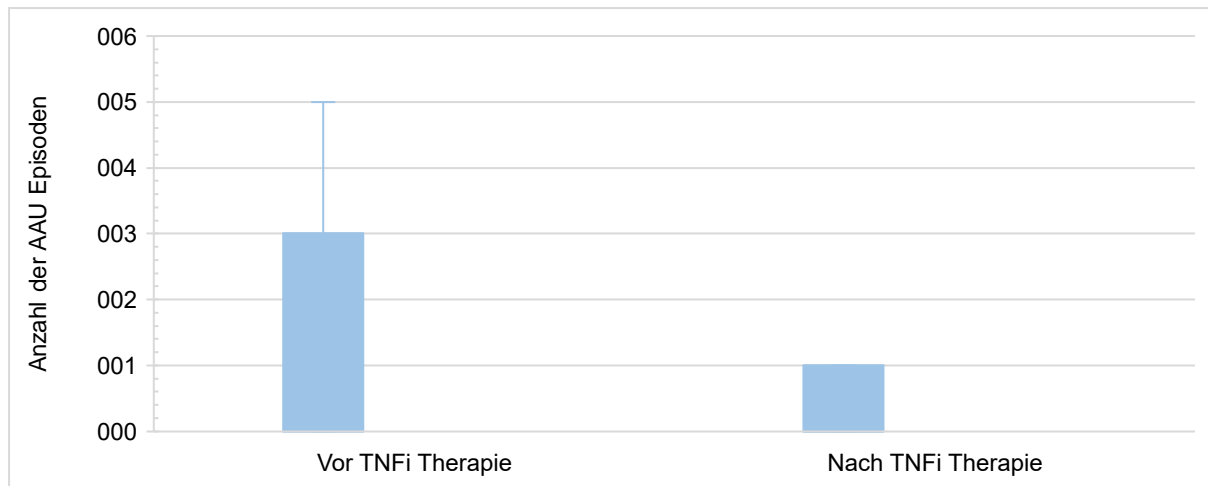
Variable	Gesamt (n=62)	Therapie (n=25)	keine Therapie (n=37)	p-Wert
Anzahl zurückliegender AAU Episoden zwischen Baseline und FV2	1,2 (2,1) 0,0 [0,0-1,0]	1,6 (2,7) 0,5 [0,0-2,5]	0,9 (1,5) 0,0 [0,0-1,0]	0,407
rezidivierende AAU zwischen Baseline und FV2 (%)	28 (45,2)	11 (44,0)	17 (45,9)	1,000
aktuell aktive Uveitis (FV2) (%)	8 (12,9)	6 (24,0)	2 (5,4)	0,052

*Mittelwert mit Standardabweichung (MW (SD)) sowie Median mit Interquartilsabstand (Median [IQA]) für numerische Variablen angegeben. Für kategoriale Variablen ist die Häufigkeit in % angegeben. Fettgedruckte Werte zeigten eine Signifikanz bei alpha 0,05. P-Wert für Mann-Whitney-U-Test für numerische und exaktem Test nach Fisher für kategoriale Variablen.*

*Abkürzungen: AAU = akute anteriore Uveitis, bDMARD = biologic Disease Modifying Antirheumatic Drug, FV2 = Folgevisite 2 (1 Jahr nach Baseline), n = Anzahl*

### 3.6.4 Vergleich der Anzahl an Uveitisepisoden 12 Monate vor und 12 Monate nach Einnahme von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren

Die Anzahl der Uveitisepisoden ist nach der Einnahme von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren signifikant geringer (0,0 (0,0-1,0)) als davor (1,0 (0,0-3,0)), asymptomatischer Wilcoxon-Test (p=0,008, n=15) (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Anzahl der akuten anterioren Uveitisepisoden 12 Monate vor und 12 Monate nach Einnahme von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren

Abkürzungen: AAU = akute anteriore Uveitis, TNFi = Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Inhibitoren

### 3.6.5 Subgruppenanalyse von Patient:innen mit und ohne Rezidiv einer akuten anterioren Uveitis nach einem Jahr

Von den 41 Patient:innen ohne SpA zur Folgevisite zwei hatten 23 Patient:innen (56,1 %) ein Rezidiv zwischen Studieneinschluss und Folgevisite zwei, 18 Patient:innen entwickelten in diesem Zeitraum kein Rezidiv (43,9 %). Demgegenüber wiesen 28 von 62 Patient:innen mit SpA (45,2 %) mindestens eine rezidivierende Uveitis zwischen Studieneinschluss und Folgevisite zwei auf. 34 von 62 Patient:innen (54,8 %) mit SpA hatten kein Rezidiv der AAU zwischen Baseline und Folgevisite zwei. Weder bei den demografischen Eigenschaften noch bei den Krankheitsaktivitätsparametern der SpA und den Therapien zeigten sich Unterschiede in den spezifischen Subgruppen. Lediglich die Anzahl der zurückliegenden Uveitisepisoden war signifikant erhöht in der Subgruppe der SpA-Patient:innen mit Rezidiv im Vergleich zu den SpA-Patient:innen ohne Rezidiv (15,6 (19,3 %) vs. 4,3 (10,1 %),  $p < 0,001$ ) (siehe Tabelle 14).

**Tabelle 14:** Subgruppenanalyse von Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis mit und ohne Rezidiv einer akuten anterioren Uveitis nach einem Jahr

Variablen	SpA mit und ohne Rezidiv einer AAU nach einem Jahr (n=62)			keine SpA mit und ohne Rezidiv einer AAU nach einem Jahr (n=41)		
	Kein Rezidiv (n=34)	Rezidiv (n=28)	p-Wert	Kein Rezidiv (n=18)	Rezidiv (n=23)	p-Wert
<b>Demografische Eigenschaften</b>						
Geschlecht (männlich) (%)	21 (61,8)	17 (60,7)	1,000	7 (38,9)	11 (47,8)	0,752
Alter (Jahre)	41,1 (11,0) 41,0 [31,0-49,3]	43,6 (12,5) 42,5 [33,3-53,8]	0,488	41,4 (14,1) 37,5 [31,0-54,0]	40,4 (13,1) 37,0 [30,0-54,0]	0,752
<b>Klinische Eigenschaften</b>						
Rauchen aktuell (%)	7/13 (64,7)	8/18 (44,4)	0,722	6/13 (46,2)	5/9 (55,6)	1,000
regelmäßiger Sport (%)	22 (67,9)	17 (60,7)	0,796	10 (55,6)	14 (60,9)	0,760
BMI Baseline (kg/m <sup>2</sup> )	24,7 (4,7) 23,6 [21,8-26,5]	25,1 (4,7) 23,9 [22,4-27,3]	0,543	27,4 (7,1) 25,4 [23,0-28,9]	25,0 (6,5) 23,7 [20,8-26,2]	0,164
<b>Uveitis</b>						
Anzahl zurückliegender Uveitisepisoden (jemals)	4,3 (10,1) 2,0 [1,0-3,0]	15,6 (19,3) 5,5 [2,3-27,5]	<b>&lt;0,001</b>	3,7 (4,6) 2,0 [1,0-4,5]	6,2 (7,5) 3,0 [1,0-8,0]	0,213
Anzahl zurückliegender Uveitisepisoden (12 Monate vor Baseline)	1,1 (1,0) 1,0 [1,0-1,0]	2,5 (1,8) 2,0 [1,0-5,0]	<b>&lt;0,001</b>	1,5 (0,9) 1,0 [1,0-2,0]	1,8 (1,3) 1,0 (1,0-2,0)	0,502
rezidivierende Uveitis (vor Baseline) (%)	25 (73,5)	24 (85,7)	0,350	9 (50,0)	16 (69,9)	0,334
Synechien jemals (%)	6/19 (31,6)	11/20 (55,0)	0,200	4/10 (40,0)	5/11 (68,8)	0,228
Fibrinreaktion jemals (%)	6/24 (25,0)	6/23 (26,1)	1,000	4/16 (25,0)	11/17 (64,7)	<b>0,037</b>
<b>Krankheitsaktivitätsparameter</b>						
Globales Ärzt:innenurteil, 0-10 NRS	3,7 (2,5) 4,0 [1,8-6,0]	4,1 (2,5) 4,0 [2,0-6,0]	0,573	2,3 (2,2) 2,5 [1,0-4,0]	2,6 (2,4) 2,0 [1,0-3,0]	0,739
Globales Patient:innenurteil, 0-10 NRS	4,7 (3,2) 5,0 [2,5-8,0]	4,4 (3,2) 4,5 [1,3-6,8]	0,727	2,9 (2,9) 3,0 [0,0-5,0]	2,0 (2,2) 2,0 [0,0-4,0]	0,378
BASDAI, 0-10 Punkte	3,5 (2,0) 2,7 [1,6-5,3]	3,6 (2,6) 3,2 [1,4-5,3]	0,826	3,4 (1,9) 3,1 [2,3-4,8]	2,7 (1,5) 2,6 [1,2-4,2]	0,202

### 3 Ergebnisse

Variablen	SpA mit und ohne Rezidiv einer AAU nach einem Jahr (n=62)			keine SpA mit und ohne Rezidiv einer AAU nach einem Jahr (n=41)		
	Kein Rezidiv (n=34)	Rezidiv (n=28)	p-Wert	Kein Rezidiv (n=18)	Rezidiv (n=23)	p-Wert
BASFI, 0-10 Punkte	2,7 (5,5) 1,0 [0,1-3,2]	2,3 (2,0) 2,0 [0,6-3,3]	0,263	1,5 (1,7) 0,9 [0,5-2,3]	0,9 (1,4) 0,4 [0,0-1,3]	0,092
ASDAS-CRP	2,4 (1,1) 2,6 [1,4-3,0]	2,4 (1,1) 2,3 [1,4-3,4]	0,915	2,0 (1,0) 1,8 [1,2-2,5]	1,5 (0,6) 1,6 [1,0-2,0]	0,182
ASDAS-ESR	2,4 (0,9) 2,6 [1,7-2,9]	2,3 (1,1) 2,2 [1,5-3,1]	0,915	2,0 (1,1) 1,9 [1,2-2,9]	1,6 (0,7) 1,7 [1,2-2,1]	0,328
Schmerzen, 0-10 NRS	4,0 (2,6) 4,0 [1,8-5,3]	4,3 (2,9) 4,0 [2,0-7,0]	0,792	3,9 (2,5) 3,0 [2,0-5,3]	3,2 (2,6) 3,0 [1,0-5,0]	0,457
<b>Klinische Untersuchung</b>						
Modifizierter Schobertest (cm)	4,0 (2,0) 3,9 [3,0-4,6]	4,1 (2,2) 4,0 [3,0-5,0]	0,776	4,1 (1,2) 4,4 [3,0-4,8]	4,8 (2,0) 4,5 [3,5-5,4]	0,270
Laterale Flexion, Mittelwert (cm)	16,5 (5,4) 17,3 [13,4-20,6]	15,8 (5,7) 16,3 [10,3-19,4]	0,470	15,9 (4,0) 15,5 [14,3-20,0]	17,1 (3,5) 17,5 [15,3-19,8]	0,337
<b>Laborparameter</b>						
CRP (mg/l)	7,3 (4,3) 3,8 [0,6-7,4]	6,5 (10,3) 2,6 [0,7-6,2]	0,729	3,6 (4,5) 2,1 [0,5-5,0]	3,0 (8,3) 0,7 [0,3-1,6]	0,137
BSG (mm/h)	18,2 (15,1) 15,0 [6,5-25,5]	16,6 (14,3) 10,0 [8,0-18,5]	0,535	15,6 (13,1) 10,0 [6,0-23,3]	10,7 (10,7) 10,0 [4,8-12,5]	0,145
HLA-B27 (%)	32 (94,1)	25 (89,3)	0,650	10 (55,6)	17 (73,9)	0,105
<b>Therapie</b>						
lokale Uveitistherapie aktuell (Baseline) (%)	18 (52,9)	17 (60,7)	0,612	10 (55,6)	19 (82,6)	0,087
NSAR Bedarf (aktuell) (%)	16 (48,5)	12 (42,9)	0,797	5 (27,8)	6/22 (27,3)	1,000
Systemische Therapie (aktuell) (%)	8 (23,5)	9 (32,1)	0,570	4 (22,2)	8 (34,8)	0,497
Therapie mit TNFi (Baseline) (%)	3 (8,8)	1 (3,6)	0,620	1 (5,6)	0	0,439
Therapie mit TNFi (FV2) (%)	12 (35,3)	8 (28,6)	0,598	2 (11,1)	3 (13,0)	1,000

Mittelwert mit Standardabweichung (MW (SD)) sowie Median mit Interquartilsabstand (Median [IQA]) für numerische Variablen angegeben. Für kategoriale Variablen ist die Häufigkeit in % angegeben. Fettgedruckte Werte zeigten eine Signifikanz bei alpha 0,05. P-Wert für Mann-Whitney-U-Test für numerische und exaktem Test nach Fisher für kategoriale Variablen.

*Abkürzungen: ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-reaktives Protein, ASDAS-ESR = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Erythrozytensedimentationsrate, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CED = chronisch entzündliche Darmerkrankungen, cm = Zentimeter, CRP = C-reaktives Protein, FV2 = Folgevisite 2 (1 Jahr nach Baseline), h = Stunde, HLA-B27 = humanes Leukozytenantigen B27, kg = Kilogramm, l = Liter, m<sup>2</sup> = Quadratmeter, mg = Milligramm, mm = Millimeter, MRT = Magnetresonanztomographie, n = Anzahl, NRS = Numerische Rating-Skala, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, SpA = Spondyloarthritis, TNFi = Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Inhibitoren*

## **4 Diskussion**

In der hier durchgeführten Studie wurden Patient:innen mit einer AAU auf das Vorliegen einer zugrundeliegenden SpA untersucht. Dabei wurden Faktoren identifiziert, die mit dem Vorhandensein einer SpA bei Patient:innen mit Uveitis assoziiert sind. Zudem wurde der Krankheitsverlauf von AAU-Patient:innen mit und ohne zugrundeliegender SpA untersucht.

Bei 106 von 189 AAU-Patient:innen lag zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine SpA vor, bei 70 % der SpA-Patient:innen wurde die SpA-Diagnose im Rahmen der Studie zum ersten Mal gestellt. AAU-Patient:innen mit zugrundeliegender SpA waren häufiger männlich, HLA-B27 positiv und präsentierten sich mit entzündlichen Rückenschmerzen, extramuskuloskelettalen Manifestationen und erhöhten Krankheitsaktivitätsparametern im Vergleich zu Patient:innen mit isolierter AAU. In der multivariablen logistischen Regressionsanalyse waren Psoriasis, männliches Geschlecht, erhöhtes CRP und HLA-B27 Positivität bei AAU-Patient:innen mit dem Vorliegen einer SpA assoziiert. Nach einem Jahr zeigten Patient:innen mit SpA eine signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivitätsparameter im Vergleich zur Baseline. Bei SpA-Patient:innen trat die AAU meist unilateral auf und hatte eine starke Tendenz zum Rezidiv, häufig im kontralateralen Auge. Demgegenüber zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Ausprägung sowie der Rezidivhäufigkeit der AAU bei Patient:innen mit SpA im Vergleich zu Patient:innen ohne SpA über einen Zeitraum von einem Jahr.

### **4.1 Häufigkeit der Spondyloarthritis in der Patient:innenkohorte**

In dieser Studie zeigte sich bei Patient:innen mit nicht-infektiöser AAU ein hoher Anteil an Patient:innen mit SpA. So lag bei 106 von 189 Patient:innen (56 %) eine begleitende SpA vor. Hierbei präsentierten sich die Patient:innen mit AAU und SpA vor allem mit einer ausschließlich axialen Manifestation im Sinne einer axSpA. Bei 2/3 dieser axSpA Patient:innen zeigte sich eine definitive Sakroiliitis im Röntgenbild. Bei 70 % der SpA-Patient:innen wurde die SpA zum ersten Mal im Rahmen der Studie diagnostiziert. Folglich lag der Anteil an Patient:innen mit neudiagnostizierter SpA im gesamten Kollektiv an AAU-Patient:innen bei 48 %. In der Literatur wird die Häufigkeit der SpA bei Patient:innen mit AAU mit 20 % - 78 % angegeben (1). Diese große Spannweite könnte darauf zurückzuführen sein, dass sich die Studien sowohl in den



Einschlusskriterien (159, 172-175) als auch im Studiendesign (174, 176-178) unterscheiden (1).

#### **4.2 Eigenschaften der Patient:innen mit akuter anteriorer Uveitis und Spondyloarthritis**

Im Vergleich zu Patient:innen ohne SpA, zeigten Patient:innen mit SpA, höhere Entzündungs- und Krankheitsaktivitätsparameter. Dies ist bereits aus vorherigen Studien bekannt (159, 178, 179). Außerdem hatten Patient:innen mit SpA entzündliche Rückenschmerzen, waren meist von männlichem Geschlecht und HLA-B27 positiv. Zudem traten häufiger extramuskuloskelettale Symptome wie zum Beispiel eine Psoriasis oder eine periphere Arthritis als in der Vergleichsgruppe auf. Diese Merkmale sind typisch für Patient:innen mit SpA und in der Literatur beschrieben (2, 120, 159, 174, 180).

In unserer Kohorte wurde bei 64 % der AAU-Patient:innen ein entzündlicher Rückenschmerz laut ASAS-Kriterien diagnostiziert. In der Literatur wird dieser Anteil an AAU-Patient:innen mit entzündlichen Rückenschmerzen zwischen 14-62 % (159, 172, 177, 181) angegeben. Diese Spannweite könnte mehrere Gründe haben. In der Vergangenheit wurden unterschiedliche Kriterien für den entzündlichen Rückenschmerz entwickelt, um Patient:innen mit chronischen Rückenschmerzen, die von der SpA betroffen sind, zu erkennen. So wendeten einige Studien (159, 177, 181) die Berlin-Kriterien (182) an, um den entzündlichen Rückenschmerz bei AAU-Patient:innen zu definieren. Andere Studien hingegen verwendeten die aktuelleren ASAS-Kriterien (10) zur Diagnose des entzündlichen Rückenschmerzes (159, 172). So auch die von uns durchgeführte Studie. Haroon et al. untersuchten sowohl die Berlin- als auch die ASAS-Kriterien in ihren zwei Kohorten von AAU-Patient:innen. Sie fanden eine niedrigere Prävalenz des entzündlichen Rückenschmerzes unter Anwendung der Berlin-Kriterien als unter Anwendung der ASAS-Kriterien (45 % bzw. 48 % vs. 51 % bzw. 62 %) (159). Auch die Erhebung des entzündlichen Rückenschmerzes unterschied sich innerhalb der Studien. Wach et al. überprüften die Patient:innenberichte retrospektiv auf den entzündlichen Rückenschmerz (177). Im Gegensatz dazu nutzten Chan et al. selbstausgefüllte Fragebögen, um den entzündlichen Rückenschmerz nach den Berlin-Kriterien zu diagnostizieren (181).

Auch wenn bekannt ist, dass die Uveitis eine mögliche erste klinische Manifestation einer SpA sein kann (183), traten Rückenschmerzen bei 70 % der SpA-Patient:innen

in unserer Kohorte bereits vor der Erstdiagnose einer AAU auf. Im Einklang mit unserem Ergebnis beobachteten auch weitere Studien das Auftreten von muskuloskelettalen Symptomen bei SpA-Patient:innen vor der ersten Uveitisepisode (174, 175). So traten auch in der Devenir des Spondyloarthropathies Indifférenciées Récentes Kohorte von 708 Patient:innen mit entzündlichen Rückenschmerzen 63 % der Uveitiden nach oder während der ersten Anzeichen für entzündliche Rückenschmerzen auf (184). Obwohl bei SpA-Patient:innen in unserer Kohorte bereits über einen längeren Zeitraum Rückenschmerzen bestanden, wurde lediglich bei 30 % der SpA-Patient:innen die Diagnose der SpA vor Studienbeginn gestellt. Folglich wurde bei 70 % der SpA-Patient:innen die SpA erst im Rahmen der ersten Studienvisite diagnostiziert. Diese Ergebnisse zeigen, dass Rückenschmerzen häufig als unspezifische Beschwerden eingestuft werden. Dies kann zu langen Verzögerungen zwischen der ersten Manifestation der Erkrankung und ihrer Diagnose führen (2, 161, 185). Im Gegensatz dazu führt eine Uveitis fast immer zu einer ärztlichen Vorstellung. Wie in unserer Studie gezeigt werden konnte, kann die AAU somit das Schlüsselsymptom sein, das zur Diagnose einer zugrundeliegenden SpA führt.

Obwohl es mehrere Gene gibt, die sowohl für die SpA als auch für die AAU prädisponieren, bleibt HLA-B27 das Gen mit dem stärksten Einfluss auf beide Krankheiten (11). Viele der Patient:innen in unserer Kohorte waren HLA-B27 positiv (81 %). Auch die Studie von Robinson et al., in der der genetische Hintergrund der AAU analysiert wurde, konnte diesen Zusammenhang bestätigen. Dabei wurde eine zu unserer Studie vergleichbare Prävalenz von 81,8 % der HLA-B27 Positivität bei AAU-Patient:innen gefunden (186). Linssen et al. weisen darauf hin, dass die AAU und die AS miteinander assoziierte Erkrankungen sind, unabhängig vom Vorhandensein von HLA-B27 (187). So waren in unserer Studie 8 Patient:innen mit SpA (7,5 %) HLA-B27 negativ. Dies zeigt die Bedeutung eines Screenings der AAU-Patient:innen, welches nicht alleine auf HLA-B27 positive Patient:innen limitiert ist.

In der 1-jährigen Verlaufskontrolle der Studienpatient:innen zeigte sich in der Subanalyse der SpA-Patient:innen eine signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivitätsparameter. Hervorzuheben seien hierbei besonders ein rückläufiges CRP, sowie das signifikant gebesserte globale Patient:innen- und Ärzt:innenurteil. Auch der ASDAS-CRP verbesserte sich innerhalb eines Jahres bei Patient:innen mit SpA signifikant. Hierbei befanden sich nach einem Jahr über die

Hälfte der SpA-Patient:innen im niedrigen oder inaktiven Krankheitsaktivitätsbereich. Dies könnte darin begründet sein, dass signifikant mehr Patient:innen im Verlauf des Studienjahres mit einem bDMARD (40,3 % vs. 6,6 %) behandelt wurden. Es ist bereits bekannt, dass diese Therapie meist zu einem schnellen Therapieerfolg führt. Dies spiegelt sich in einer Verbesserung der Symptome bei Patient:innen mit SpA wieder (2).

Durch das Festlegen bestimmter Parameter, die eine zugrundeliegende SpA bei AAU-Patient:innen voraussagen können, könnten SpA-Patient:innen frühzeitig identifiziert und therapiert werden. In der durchgeführten logistischen Regressionsanalyse wurde die Assoziation von ausgewählten Faktoren auf das Vorhandensein einer SpA bei Patient:innen mit AAU zur Baseline untersucht. In unserer Kohorte war, wie aus der Literatur bekannt (120, 159, 174, 176), das Vorliegen einer SpA unabhängig mit HLA-B27 Positivität, Psoriasis, männlichem Geschlecht und erhöhtem CRP assoziiert. Der entzündliche Rückenschmerz verlor im Gegensatz dazu in der multivariablen Analyse seine signifikante Assoziation mit einer begleitenden SpA bei AAU-Patient:innen.

#### **4.3 Einfluss der Therapie auf Patient:innen mit akuter anteriorer Uveitis und Spondyloarthritis**

Die Behandlung von SpA-Patient:innen mit AAU erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Ophthalmolog:innen und Rheumatolog:innen. Bei häufigen Rezidiven der AAU ist die Gabe einer immunsupprimierenden steroidsparenden Therapie mit csDMARDs indiziert (11). Hier sei jedoch zu erwähnen, dass csDMARDs keine Wirkung auf eine axiale Manifestation einer SpA haben (61, 62). Aus diesem Grund sollte bei AAU-Patient:innen mit axSpA, die unter einer Therapie mit NSAR nur eine unzureichende Kontrolle der muskuloskelettalen Manifestationen haben, ein Biologikum das Mittel der Wahl sein (188, 189). Es ist bekannt, dass die Therapie mit bDMARDs zu einer guten bis sehr guten Verbesserung der CRP-Werte bei Patient:innen mit aktiver AS führt (2). Dieses Ergebnis konnte in der Subgruppenanalyse von SpA-Patient:innen mit bDMARD-Therapie nicht reproduziert werden. Weder zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch zur Folgevisite zwei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen mit und ohne Therapie hinsichtlich der Entzündungsparameter. Hier könnte jedoch ein Bias vorliegen. Nur Patient:innen mit einem sehr aktiven Krankheitsbild und somit einem hohen CRP-Wert werden mit einem bDMARD therapiert. So zeigt sich möglicherweise

kein Unterschied hinsichtlich des CRP-Wertes sowohl zur Baseline als auch zur Folgevisite zwei zwischen Patient:innen mit und ohne bDMARD-Therapie. Betrachtet man in einer weiteren Subgruppenanalyse die Entzündungsparameter der SpA-Patient:innen im Verlauf, so zeigte sich eine signifikante Reduktion des CRP-Wertes nach einem Jahr. Da zu diesem Zeitpunkt signifikant mehr SpA-Patient:innen eine bDMARD-Therapie erhielten, lässt dies auf einen Zusammenhang zwischen einem rückläufigen CRP und der Therapie schließen.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wiesen in der Gruppe der SpA-Patient:innen ohne bDMARD-Therapie signifikant mehr Patient:innen entzündliche Veränderungen auf, die der ASAS-Definition für ein positives MRT der SIG entsprechen. Gemäß den Empfehlungen von ASAS und EULAR sollten bestimmte Kriterien erfüllt sein, um eine Therapie mit einem bDMARD zu beginnen (54). Eines dieser Kriterien ist ein positives MRT. So erhielten auch in unserer Studienpopulation signifikant mehr Patient:innen ein Jahr nach Studieneinschluss eine Therapie mit einem bDMARD, da bei vielen Patient:innen zur Baseline eine SpA diagnostiziert wurde und sie daher zuvor noch keine Therapie mit einem bDMARD bekommen hatten. Bei aktiver Erkrankung wurde bei diesen Patient:innen im Verlauf des ersten Jahres eine Therapie mit einem bDMARD eingeleitet.

In einer Metaanalyse wurde der Effekt von verschiedenen bDMARDs auf die Inzidenz der AU bei axSpA-Patient:innen untersucht (190). Hier konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit monoklonalen TNF-Inhibitoren, im Vergleich zu Placebo und IL-17-Inhibitoren mit einer niedrigeren Inzidenz einer Uveitis assoziiert war (190). Dieses Ergebnis konnte in unserer Kohorte in einer Subgruppenanalyse von AAU-Patient:innen, die eine TNF-Inhibitor-Therapie erhielten, bestätigt werden. In dieser Subgruppe war die Anzahl der Uveitisepisoden 12 Monate nach Einnahme von TNF-Inhibitoren signifikant geringer als 12 Monate vor Einnahme. Im Einklang mit unseren Ergebnissen ist in der Literatur bereits bekannt, dass TNF-Inhibitoren zu einer Reduktion der Anzahl an Uveitisschüben führen (141, 143, 148, 150, 152, 164, 165, 191).

#### **4.4 Ausprägung der akuten anterioren Uveitis bei Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis**

Da die AAU die erste klinische Manifestation einer SpA sein kann, können Ophthalmolog:innen eine zentrale Rolle bei der Diagnosestellung der SpA spielen

(175, 183, 185). Eine frühzeitige Überweisung und Diagnose ermöglichen die rechtzeitige Einleitung eines geeigneten Behandlungsplans, der nachweislich strukturelle Schäden reduziert (192). Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass die Therapie mit TNF-Inhibitoren bei einer kürzeren Krankheitsdauer der SpA wesentlich wirksamer ist als bei Patient:innen mit einer Krankheitsdauer von mehr als 10 Jahren (67, 193). Dies zeigt, wie wichtig es ist, Parameter zu bestimmen, die das Vorliegen einer SpA bei AAU-Patient:innen wahrscheinlicher machen. So könnte Ophthalmolog:innen dabei geholfen werden, gezielt Patient:innen mit Risikofaktoren für eine SpA an Rheumatolog:innen zu überweisen.

Um Besonderheiten der AAU im Rahmen einer SpA zu identifizieren, wurden Unterschiede hinsichtlich der Ausprägung der Uveitis und der einhergehenden Komplikationen bei Patient:innen mit und ohne zugrundeliegender SpA untersucht.

Wie auch in der hier durchgeführten Studie gezeigt werden konnte, tritt die Uveitis bei Patient:innen mit SpA meist unilateral auf und hat eine starke Tendenz zu einem Rezidiv (11, 177, 194), häufig des kontralateralen Auges (2, 115, 185). Eine bilaterale Beteiligung der Augen ist hingegen eher selten (195). So hatten in unserer Kohorte nur 26 AAU-Patient:innen mit SpA eine bilaterale Uveitis.

Ein signifikanter Unterschied in der Ausprägung der Uveitis von Patient:innen mit SpA im Vergleich zu Patient:innen ohne SpA konnte in unserer Kohorte jedoch nicht nachgewiesen werden.

In der Literatur existieren widersprüchliche Daten darüber, ob spezifische Merkmale der Uveitis, wie beispielsweise das Auftreten von Komplikationen häufiger bei Patient:innen mit SpA vorliegen (120, 159, 174, 175, 179, 196-198). Einige Studien fokussierten sich hierbei auf die HLA-B27 positive AU und fanden signifikant häufiger ophthalmologische Komplikationen bei SpA-Patient:innen (120, 196, 198, 199). So waren HLA-B27 positive AU-Patient:innen mit SpA häufiger von Katarakt, Glaukom und Synechien betroffen als die Vergleichsgruppe (120, 196). Im Einklang mit diesen Ergebnissen beobachteten Zaidi et al., dass Uveitis-Patient:innen, die sowohl eine SpA als auch eine HLA-B27 Positivität aufwiesen, tendenziell ein höheres Risiko für ein Hypopyon hatten als Patient:innen mit nur einem der beiden Faktoren (200). In einer Metaanalyse wurden sowohl das Hypopyon als auch die Fibrinexsudation und ein erhöhter Augendruck als Risikofaktoren für die HLA-B27 positive AAU bewertet (198). Nicht nur bei HLA-B27 positiven Patient:innen mit SpA, sondern auch bei HLA-

B27 positiven AU-Patient:innen mit anderen systemischen Erkrankungen zeigte sich eine größere Anzahl von Komplikationen im Vergleich zur Gruppe mit negativen Haplotyp (199). Demgegenüber und im Einklang mit unseren Ergebnissen berichteten andere Studien über keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung der Uveitis zwischen Patient:innen mit SpA und ohne SpA (172, 175-177, 179, 183). Darunter befinden sich sowohl Studien, die nur HLA-B27 positive Patient:innen mit anteriorer Uveitis untersuchten (175), als auch Studien wie unsere, die Merkmale der AAU bei SpA-Patient:innen unabhängig vom Haplotyp analysierten (176, 177, 179, 183).

Sowohl die Anzahl der Uveitisepisoden als auch das Alter zum Zeitpunkt der ersten Uveitis Manifestation unterschieden sich in unserer Kohorte nicht signifikant zwischen Patient:innen mit SpA im Vergleich zu Patient:innen ohne SpA. Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer vorangegangenen Studie von Chung et al. (174). In dieser retrospektiven Studie wurde ein signifikant jüngeres Alter zum Zeitpunkt der ersten Uveitisepisode sowie eine höhere Anzahl an Schüben bei SpA-Patient:innen beobachtet. Diesen Zusammenhang konnten auch Monnet et al. in ihrer prospektiven Studie beobachten (175). Auch Razumova et al. fanden eine größere Anzahl an Uveitisepisoden bei Patient:innen mit anteriorer Uveitis und SpA (196). Im Gegensatz zu unserer Kohorte wurden in diesen Studien nur HLA-B27 positive Patient:innen untersucht.

Patient:innen mit und ohne aktiver AAU unterschieden sich zur Baseline nicht in den Krankheitsaktivitäts- und Laborparametern. Betrachtet man jedoch in einer weiteren Subgruppenanalyse nur SpA-Patient:innen mit und ohne aktiver AAU zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, so fällt auf, dass SpA-Patient:innen mit aktiver AAU höhere Krankheitsaktivitätsparameter aufwiesen als die Vergleichsgruppe ohne aktive AAU. Sowohl das globale Ärzt:innenurteil, als auch der BASDAI und der BASFI waren bei SpA-Patient:innen mit aktiver Uveitis im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Dies könnte auf einen Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität der SpA und der AAU hinweisen. Allerdings gibt es derzeit keine vergleichbaren Studien zu diesen Daten.

#### **4.5 Rezidivierende akute anteriore Uveitis bei Patient:innen mit und ohne Spondyloarthritis**

In der Literatur ist beschrieben, dass die AAU bei Patient:innen mit SpA häufig rezidivierend ist (14, 115). Auch in der von uns durchgeführten Studie lag bei 75 SpA-

Patient:innen eine rezidivierende Uveitis bereits vor Studienbeginn vor (70,8 % der SpA-Patient:innen). Einen ähnlich hohen Anteil an rezidivierenden Uveitiden fanden Monnet et al. bei SpA-Patient:innen mit HLA-B27 assoziierter Uveitis (71,3 %) sowie Frantz et al. bei Patient:innen mit SpA (75,6 %) (191).

Allerdings unterschied sich dieser Anteil an Patient:innen mit rezidivierenden Uveitiden nicht von der Vergleichsgruppe mit AAU-Patient:innen ohne SpA in unserer Kohorte. Sowohl im Zeitraum vor Studienbeginn als auch innerhalb des ersten Studienjahres war der Anteil an Patient:innen mit rezidivierenden Uveitiden innerhalb der Subgruppen annähernd gleich. Auch in der Studie von Wach et al. wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens eines Rezidivs der AAU zwischen SpA-Patient:innen und der Kontrollgruppe festgestellt (177). Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer vorangegangenen Studie von Haroon et al. (159). Dort konnte gezeigt werden, dass bei Patient:innen mit rezidivierenden Uveitiden eher eine zugrundeliegende SpA vorlag. Die Studie weist jedoch darauf hin, dass die Diagnose der SpA in ca. 40 % der Fälle leicht hätte übersehen werden können, wenn nur Patient:innen mit rezidivierender Uveitis an Rheumatolog:innen überwiesen worden wären (159). Auch in der Studie von Munoz-Fernandez et al. konnte ein Zusammenhang zwischen der rezidivierenden AAU und SpA-Merkmalen gefunden werden. Diese Studie untersuchte unter anderem Patient:innen mit rezidivierender AAU, HLA-B27 Positivität und fehlenden weiteren SpA-Merkmalen zu Studienbeginn. Sonografisch konnten in dieser Kohorte Entzündungen der Enthesen nachgewiesen werden, die häufig bei Patient:innen mit SpA vorkommen (201).

Patient:innen mit einem Rezidiv der AAU zwischen Baseline und Folgevisite zwei unterschieden sich nicht hinsichtlich der Krankheitsaktivitätsparameter, der demografischen Merkmale sowie der HLA-B27 Positivität von Patient:innen ohne einem Rezidiv der AAU. Auch in der Studie von Natkunarajah et al. konnte kein Einfluss von demografischen und extraokulären Merkmalen auf das Risiko eines AAU-Rezidivs beobachtet werden (202).

In unserer Kohorte war die Anzahl der zurückliegenden Uveitisepisoden bei SpA-Patient:innen mit einem Rezidiv der AAU signifikant höher als bei SpA-Patient:innen ohne Rezidiv. So konnte auch in der Studie von Natkunarajah et al. beobachtet werden, dass die symptomfreie Zeit mit der Anzahl der AAU-Rezidive abnimmt (202). Somit könnte das Risiko für ein Rezidiv der AAU bei Patient:innen mit rezidivierenden

Uveitiden erhöht sein. Dieser Unterschied konnte in unserer Studie jedoch nur in der Subgruppe von Patient:innen mit zugrundeliegender SpA beobachtet werden.

Die mittlere Häufigkeit von Uveitisepisoden lag in der vorliegenden Kohorte bei 1,6 (1,3) im Jahr vor Studienbeginn und bei 0,9 (1,3) im ersten Jahr nach Studieneinschluss. Auch Monnet et al. konnten eine ähnliche Anzahl an aktiven Episoden bei der HLA-B27 assoziierten Uveitis von 1,1 (0,8) pro Jahr beobachten (175). Jedoch unterschied sich diese Anzahl, wie auch in unserer Kohorte, nicht zwischen den Subgruppen von Patient:innen mit und ohne SpA (175).

#### **4.6 Stärken und Limitationen**

Dies ist die erste Studie, in der unselektierte AAU-Patient:innen unabhängig von dem Vorhandensein von Beschwerden mittels einer standardisierten rheumatologischen Untersuchung und einer MRT auf muskuloskeletale Manifestationen untersucht wurden. Dadurch konnte die Gesamtprävalenz von SpA in unserer Kohorte zuverlässig ermittelt bzw. ausgeschlossen werden. Auch die Geschlechterverteilung sowie der Anteil an HLA-B27 positiven Patient:innen in unserer Kohorte entspricht nahezu den epidemiologischen Verhältnissen der AAU. Somit erscheint unsere Kohorte repräsentativ.

Als Limitation unserer Studie könnte man hingegen anführen, dass lediglich eine MRT der SIG durchgeführt wurde. So konnten wir aktive und/oder chronische Veränderungen, welche typisch für die axSpA sind und nur in der Wirbelsäule auftreten, nicht bemerken. Es ist jedoch bekannt, dass MRT Bilder der Wirbelsäule und der SIG nur wenig zur Diagnosestellung der axSpA im Vergleich zur reinen MRT Bildgebung des SIGs beitragen (203). Außerdem hatten Rheumatolog:innen die Möglichkeit, zusätzlich ein MRT der Wirbelsäule anzufordern, falls sie dies für notwendig gehalten hätten. Hinzu kommt, dass MRT Bilder der Wirbelsäule, die bereits vor der Studie durchgeführt wurden, frei zugänglich für alle Ärzt:innen waren (insgesamt hatten 15 Patient:innen zusätzlich eine MRT der Wirbelsäule).

Als weitere Limitation wäre zu erwähnen, dass eine Stichprobenverzerrung nicht ausgeschlossen werden kann, da das Studienzentrum zu einem großen Universitätskrankenhaus gehört. Ein Großteil der Patient:innen wurde somit direkt von der ophthalmologischen Ambulanz überwiesen. Auch der Ausschluss von 15 Patient:innen mit inkompletter rheumatologischer Untersuchung könnte zu einem Stichprobenfehler geführt haben.



Außerdem mussten manche Patient:innen aufgrund von unvollständigen Angaben in der Datenbank zum Zeitpunkt der Auswertung erneut interviewt werden. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass manche Angaben dieser Patient:innen fehlerbehaftet sind und ein Erinnerungsbias vorliegt.

Nicht alle Patient:innen hatten zum Zeitpunkt der Studienvisite eine AAU und nicht bei allen Patient:innen lag am Tag der Visite ein aktueller ophthalmologischer Befund vor. Somit konnte der Zusammenhang zwischen der aktiven Episode einer AAU und der Krankheitsaktivität der SpA nicht vollständig untersucht werden.

Zudem wurden die Patient:innen von unterschiedlichen ophthalmologischen Praxen und Ambulanzen zu uns überwiesen. Dadurch waren die ophthalmologischen Angaben der augenärztlichen Befunde nicht einheitlich.

In der hier durchgeführten Studie wurden alle Patient:innen mit AAU eingeschlossen. So auch Patient:innen unter laufender bDMARD-Therapie. Da bDMARDs auch eine effektive Therapie für muskuloskeletale Symptome sind, könnten diese Patient:innen nicht korrekt als SpA identifiziert worden sein. Dennoch hätten die bei der axSpA auftretenden strukturellen Veränderungen erkannt werden können. Zudem war der Anteil der Patient:innen mit einer bDMARD-Therapie zur Baseline gering (n=8).

#### **4.7 Schlussfolgerung und Ausblick**

Im Rahmen dieser Studie zeigte sich sowohl eine hohe Prävalenz der SpA insgesamt als auch einer zuvor nicht diagnostizierten SpA bei AAU-Patient:innen. Die AAU trat bei SpA-Patient:innen meist unilateral auf und hatte eine starke Tendenz zum Rezidiv, nicht selten des kontralateralen Auges. Allerdings zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der ophthalmologischen Merkmale und des Auftretens eines Rezidivs der AAU bei Patient:innen mit SpA im Vergleich zu Patient:innen ohne SpA.

Weitere Studien, insbesondere über einen längeren Beobachtungszeitraum sind erforderlich, um mögliche Parameter der AAU zu identifizieren, die mit einer SpA assoziiert sind. So ist die Studie „Früherkennung einer axialen Spondyloarthritis bei Patienten mit Uveitis - Entwicklung und Validierung einer optimalen Überweisungsstrategie und Aufbau einer Inzeptionskohorte (GESPIC-Uveitis)“, deren 1-Jahresdaten in dieser Arbeit ausgewertet wurden, für eine Dauer von 10 Jahren geplant und wird perspektivisch weitere Daten und Einblicke in den Krankheitsverlauf einer Uveitis ohne und mit zugrundeliegender SpA geben können. Darüber hinaus

wäre es interessant, eine Patient:innenkohorte zu untersuchen, die mit neuen Therapien der SpA wie IL-17- und JAK-Inhibitoren behandelt werden, um deren Einfluss auf die Uveitis analysieren zu können. Hierbei könnte unsere Studie als Anregung für weitere Untersuchungen dienen.

Unsere Studie zeigte, dass die SpA bei AAU-Patient:innen häufig, aber oft unerkannt ist. Deshalb ist es essentiell, AAU-Patient:innen zu Rheumatolog:innen zu überweisen. Somit ist eine Zusammenarbeit zwischen Ophthalmolog:innen und Rheumatolog:innen ein wichtiger Bestandteil in der Behandlung von AAU-Patient:innen.

**Literaturverzeichnis**

1. Rademacher J, Mullner H, Diekhoff T, Haibel H, Igel S, Pohlmann D, Proft F, Protopopov M, Rios Rodriguez V, Torgutalp M, Pleyer U, Poddubnyy D. Keep an Eye on the Back: Spondyloarthritis in Patients with Acute Anterior Uveitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022.
2. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 2017;390(10089):73-84.
3. Kiltz U, Braun J, Dgrh, Becker A, Degam, Chenot JF, Dreimann M, Dwg, Hammel L, Dvmb, Heiligenhaus A, Dog, Hermann KG, Drg, Klett R, Dgmm, Krause D, Kreitner KF, Lange U, Dgpmr/Dgrw, Lauterbach A, Physio D, Mau W, Mossner R, Ddg, Oberschelp U, Dgooc, Philipp S, Pleyer U, Rudwaleit M, Schneider E, Schulte TL, Sieper J, Stallmach A, Dgim, Swoboda B, Dgooc/Dgorh, Winking M, Dgnc. [Long version on the S3 guidelines for axial spondyloarthritis including Bechterew's disease and early forms, Update 2019 : Evidence-based guidelines of the German Society for Rheumatology (DGRh) and participating medical scientific specialist societies and other organizations]. *Z Rheumatol.* 2019;78(Suppl 1):3-64.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sorensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Onate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sorensen IJ, Valle-Onate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31.
6. 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;27(4):361-8.
7. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Marques-Neto JF, Samara AM. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clin Rheumatol.* 2001;20(3):201-6.
8. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1369-74.
9. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Baraliakos X, Pedersen SJ, Jurik AG, Naredo E, Schueller-Weidekamm C, Weber U, Wick MC, Bakker PA, Filippucci E, Conaghan PG, Rudwaleit M, Schett G, Sieper J, Tarp S, Marzo-Ortega H, Ostergaard M, European League Against R. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1327-39.
10. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, Dijkmans B, Dougados M, Khan MA, Leirisalo-Repo M, van der Linden S,

- Maksymowych WP, Mielants H, Olivieri I, Rudwaleit M. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-8.
11. Rademacher J, Poddubnyy D, Pleyer U. Uveitis in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20951733.
  12. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewe R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:196.
  13. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):65-73.
  14. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):955-9.
  15. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):717-27.
  16. Dougados M, Etcheto A, Molto A, Alonso S, Bouvet S, Daures JP, Landais P, d'Agostino MA, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, Combe B, Fautrel B, Feydy A, Goupille P, Richette P, Pham T, Roux C, Treluyer JM, Saraux A, van der Heijde D, Wendling D, cohort D. Clinical presentation of patients suffering from recent onset chronic inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: The DESIR cohort. *Joint Bone Spine*. 2015;82(5):345-51.
  17. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Bukowski JF, Valluri S, Vlahos B, Kotak S. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):556-62.
  18. Ward MM. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998;24(4):815-27, x.
  19. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, Poddubnyy D, Kivitz A, Tahir H, Van den Bosch F, Delicha EM, Talloczy Z, Fierlinger A. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. *RMD Open*. 2019;5(2):e001005.
  20. de Winter JJ, Paramarta JE, de Jong HM, van de Sande MG, Baeten DL. Peripheral disease contributes significantly to the level of disease activity in axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2019;5(1):e000802.
  21. del Rio-Martinez P, Navarro-Compan V, Diaz-Miguel C, Almodovar R, Mulero J, De Miguel E, Esperanza G. Similarities and differences between patients fulfilling axial and peripheral ASAS criteria for spondyloarthritis: Results from the Esperanza Cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):400-3.
  22. Carron P, De Craemer AS, Van den Bosch F. Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. *RMD Open*. 2020;6(1).
  23. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, Guillemin F, Youinou P, Le Goff P. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in

- Brittany, France. Societe de Rhumatologie de l'Ouest. *J Rheumatol*. 1999;26(12):2622-7.
24. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Letter: Low incidence of HLA-B27 in American Blacks with spondyloarthropathies. *Lancet*. 1976;1(7957):483.
25. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998;41(1):58-67.
26. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(2):110-8.
27. Jaakkola E, Herzberg I, Laiho K, Barnardo MC, Pointon JJ, Kauppi M, Kaarela K, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, Wordsworth BP, Brown MA. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):775-80.
28. Rosenbaum JT, Asquith M. The microbiome and HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(12):704-13.
29. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, Landewe RBM, Van den Bosch FE, Boteva B, Bremander A, Carron P, Ciurea A, van Gaalen FA, Geher P, Gensler L, Hermann J, de Hooge M, Husakova M, Kiltz U, Lopez-Medina C, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compan V, Nissen MJ, Pimentel-Santos FM, Poddubnyy D, Proft F, Rudwaleit M, Telkman M, Zhao SS, Ziade N, van der Heijde D. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19-34.
30. 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;21(12):2286-91.
31. Brandt J, Westhoff G, Rudwaleit M, Listing J, Zink A, Braun J, Sieper J. [Adaption and validation of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for use in Germany]. *Z Rheumatol*. 2003;62(3):264-73.
32. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2281-5.
33. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994;21(9):1694-8.
34. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, Braun J, Landewe R, Assessment of SpondyloArthritis international S. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1811-8.
35. Machado P, Landewe R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D, Assessment of SpondyloArthritis international S. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):47-53.
36. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:128-33.

37. Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):536-41.
38. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, Calin A. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999;26(4):971-4.
39. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, van der Tempel H, van der Linden S. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999;26(4):980-4.
40. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: addition of the thoracic spine improves sensitivity to change. *Arthritis Rheum*. 2009;61(6):764-71.
41. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90.
42. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewe R, van der Heijde D, Baraliakos X, Marzo-Ortega H, Ostergaard M, Braun J, Sieper J. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1520-7.
43. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J, Rudwaleit M. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1388-98.
44. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, van der Heijde D, Dougados M, van den Bosch F, Landewe R. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):52-9.
45. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: differences between genders and appearance of characteristic radiographic features. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(5):383-7.
46. van der Slik B, Spoorenberg A, Wink F, Bos R, Bootsma H, Maas F, Arends S. Although female patients with ankylosing spondylitis score worse on disease activity than male patients and improvement in disease activity is comparable, male patients show more radiographic progression during treatment with TNF-alpha inhibitors. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(5):828-33.
47. Sari I, Lee S, Tomlinson G, Johnson SR, Inman RD, Haroon N. Factors Predictive of Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(2):275-81.
48. Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2002;29(7):1420-5.
49. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 1996;25(3):138-42.

50. Ward MM, Weisman MH, Davis JC, Jr., Reveille JD. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(5):710-7.
51. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1994;21(10):1883-7.
52. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol.* 1997;36(7):766-71.
53. Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol.* 2002;29(6):1236-43.
54. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Geher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compan V, Ozgocmen S, Pimentel-Santos FM, Reveille J, Rudwaleit M, Sieper J, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-91.
55. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, Kavanaugh A, Kvien TK, Landewe R, Luger T, Mease P, Olivieri I, Reveille J, Ritchlin C, Rudwaleit M, Schoels M, Sieper J, Wit M, Baraliakos X, Betteridge N, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Deodhar A, Elewaut D, Gossec L, Jongkees M, Maccarone M, Redlich K, van den Bosch F, Wei JC, Winthrop K, van der Heijde D. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):6-16.
56. Smolen JS, Schols M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, Kavanaugh A, Landewe R, Mease P, Sieper J, Stamm T, Wit M, Aletaha D, Baraliakos X, Betteridge N, Bosch FVD, Coates LC, Emery P, Gensler LS, Gossec L, Helliwell P, Jongkees M, Kvien TK, Inman RD, McInnes IB, Maccarone M, Machado PM, Molto A, Ogdie A, Poddubnyy D, Ritchlin C, Rudwaleit M, Tanew A, Thio B, Veale D, Vlam K, van der Heijde D. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):3-17.
57. Aouad K, El-Zorkany B. Treat-to-Target in Axial Spondyloarthritis: Are we there yet? *Mediterr J Rheumatol.* 2022;33(Suppl 1):137-41.
58. Sieper J, Klopsch T, Richter M, Kapelle A, Rudwaleit M, Schwank S, Regourd E, May M. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):323-9.
59. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, Park S, Song Y, Yao R, Chitkara D, Vastesaeger N, All II. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):101-7.
60. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):929-38.

61. Poddubnyy D, van Tubergen A, Landewe R, Sieper J, van der Heijde D. Defining an optimal referral strategy for patients with a suspicion of axial spondyloarthritis: what is really important? Response to: 'Evaluating the ASAS recommendations for early referral of axial spondyloarthritis in patients with chronic low back pain; is one parameter present sufficient for primary care practice?' by van Hoven et al. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(12):e69.
62. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, Smith JA, Borenstein D, Hiratzka J, Weiss PF, Inman RD, Majithia V, Haroon N, Maksymowych WP, Joyce J, Clark BM, Colbert RA, Figgie MP, Hallegua DS, Prete PE, Rosenbaum JT, Stebulis JA, van den Bosch F, Yu DT, Miller AS, Reveille JD, Caplan L. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):282-98.
63. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):243-6.
64. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, Berd Y, Bergman G, Curtis S, Tzontcheva A, Huyck S, Weng HH. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2702-12.
65. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, Arora V, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):815-22.
66. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, Miceli-Richard C, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Rahman MU, Logeart I, Wajdula J, Koenig AS, Vlahos B, Alvarez D, Bukowski JF. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(8):2091-102.
67. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9):1276-81.
68. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):39-47.
69. Baraliakos X, Ostergaard M, Gensler LS, Poddubnyy D, Lee EY, Kiltz U, Martin R, Sawata H, Readie A, Porter B, Group SS. Comparison of the Effects of Secukinumab and Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients with Ankylosing Spondylitis: Design of a Randomized, Phase IIIb Study (SURPASS). *Clin Drug Investig.* 2020;40(3):269-78.



70. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, Readie A, Martin R, Mpofu S, Richards HB, group Ms. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1070-7.
71. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespessailles E, Rahman P, Jarvinen P, Sanchez-Burson J, Gaffney K, Lee EB, Krishnan E, Santisteban S, Li X, Zhao F, Carlier H, Reveille JD, Group C-WS. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):599-611.
72. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, Van den Bosch F, Sieper J, Tomita T, Landewe R, Zhao F, Krishnan E, Adams DH, Pangallo B, Carlier H, group C-Vs. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10163):2441-51.
73. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim TH, Maksymowych WP, Ostergaard M, Poddubnyy D, Marzo-Ortega H, Bessette L, Tomita T, Leung A, Hojnik M, Gallo G, Li X, Adams D, Carlier H, Sieper J, Group C-XS. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10217):53-64.
74. van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X, Brown MA, Dobashi H, Dougados M, Elewaut D, Ellis AM, Fleurinck C, Gaffney K, Gensler LS, Haroon N, Magrey M, Maksymowych WP, Marten A, Massow U, Oortgiesen M, Poddubnyy D, Rudwaleit M, Shepherd-Smith J, Tomita T, Van den Bosch F, Vaux T, Xu H. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(4):515-26.
75. Baraliakos X, Deodhar A, Dougados M, Gensler LS, Molto A, Ramiro S, Kivitz AJ, Poddubnyy D, Oortgiesen M, Vaux T, Fleurinck C, Shepherd-Smith J, de la Loge C, de Peyrecave N, van der Heijde D. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: Three-Year Results From a Phase IIb Randomized Controlled Trial and Its Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(12):1943-58.
76. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, Wang L, Wu J, Menon S, Wang C, Dina O, Fallon L, Kanik KS, van der Heijde D. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004-13.
77. Deodhar A, van der Heijde D, Sieper J, Van den Bosch F, Maksymowych WP, Kim TH, Kishimoto M, Ostor A, Combe B, Sui Y, Chu AD, Song IH. Safety and Efficacy of Upadacitinib in Patients With Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy: One-Year Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(1):70-80.
78. van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, Deodhar A, Inman RD, Kameda H, Zeng X, Sui Y, Bu X, Pangan AL, Wung P, Song IH. Efficacy and safety of

- upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(11):1515-23.
79. Yang P. *Atlas of Uveitis : Diagnosis and Treatment* by Peizeng Yang. Singapore ,: Springer Singapore; 2021.
80. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature Working G. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509-16.
81. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2005;45(2):1-13.
82. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology.* 2004;111(3):491-500; discussion
83. Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica.* 2004;218(4):223-36.
84. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, Androudi S. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(1):2-16.
85. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(9):844-8.
86. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23(5):705-17.
87. Denniston AK, Keane PA, Srivastava SK. Biomarkers and Surrogate Endpoints in Uveitis: The Impact of Quantitative Imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(6):BIO131-BIO40.
88. Kempen JH, Ganesh SK, Sangwan VS, Rathinam SR. Interobserver agreement in grading activity and site of inflammation in eyes of patients with uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(6):813-8 e1.
89. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Miserocchi E, Favalli EG. The Management of Acute Anterior Uveitis Complicating Spondyloarthritis: Present and Future. *Biomed Res Int.* 2018;2018:9460187.
90. Williams GJ, Brannan S, Forrester JV, Gavin MP, Paterson-Brown SP, Purdie AT, Viridi M, Olson JA. The prevalence of sight-threatening uveitis in Scotland. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(1):33-6.
91. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(4):332-6.
92. Rao NA. Uveitis in developing countries. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(6):253-4.
93. Airody A, Heath G, Lightman S, Gale R. Non-Infectious Uveitis: Optimising the Therapeutic Response. *Drugs.* 2016;76(1):27-39.
94. Molzer C, Heissigerova J, Wilson HM, Kuffova L, Forrester JV. Immune Privilege: The Microbiome and Uveitis. *Front Immunol.* 2020;11:608377.

95. Wildner G, Diedrichs-Mohring M. Molecular Mimicry and Uveitis. *Front Immunol.* 2020;11:580636.
96. Arevalo JF, Garcia RA, Al-Dhibi HA, Sanchez JG, Suarez-Tata L. Update on sympathetic ophthalmia. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012;19(1):13-21.
97. Allen RL, O'Callaghan CA, McMichael AJ, Bowness P. Cutting edge: HLA-B27 can form a novel beta 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure. *J Immunol.* 1999;162(9):5045-8.
98. Kollnberger S, Bowness P. The role of B27 heavy chain dimer immune receptor interactions in spondyloarthritis. *Adv Exp Med Biol.* 2009;649:277-85.
99. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, Zhu X, Stevanovic S, Rammensee HG, Rowland-Jones SL, Colbert RA. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol.* 1999;163(12):6665-70.
100. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2009;60(9):2633-43.
101. Smith JA, Turner MJ, DeLay ML, Klenk EI, Sowders DP, Colbert RA. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response are linked to synergistic IFN-beta induction via X-box binding protein 1. *Eur J Immunol.* 2008;38(5):1194-203.
102. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet.* 1993;342(8872):646-50.
103. Lin P, Suhler EB, Rosenbaum JT. The future of uveitis treatment. *Ophthalmology.* 2014;121(1):365-76.
104. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(1):102-11.
105. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity.* 2017;46(4):562-76.
106. Kubinak JL, Stephens WZ, Soto R, Petersen C, Chiaro T, Gogokhia L, Bell R, Ajami NJ, Petrosino JF, Morrison L, Potts WK, Jensen PE, O'Connell RM, Round JL. MHC variation sculpts individualized microbial communities that control susceptibility to enteric infection. *Nat Commun.* 2015;6.
107. Gomez A, Luckey D, Yeoman CJ, Marietta EV, Berg Miller ME, Murray JA, White BA, Taneja V. Loss of sex and age driven differences in the gut microbiome characterize arthritis-susceptible 0401 mice but not arthritis-resistant 0402 mice. *PLoS One.* 2012;7(4):e36095.
108. Wakefield D, Clarke D, McCluskey P. Recent Developments in HLA B27 Anterior Uveitis. *Front Immunol.* 2020;11:608134.
109. Mortier C, Quintelier K, De Craemer AS, Renson T, Deroo L, Dumas E, Verheugen E, Coudenys J, Decruy T, Lukasik Z, Van Gassen S, Saeys Y, Hoorens A, Lobaton T, Van den Bosch F, Van de Wiele T, Venken K, Elewaut D. Gut Inflammation in axial Spondyloarthritis patients is characterized by a marked Type 17 skewed mucosal Innate-like T cell signature. *Arthritis Rheumatol.* 2023.

110. Pacheco-Tena C, Alvarado De La Barrera C, Lopez-Vidal Y, Vazquez-Mellado J, Richaud-Patin Y, Amieva RI, Llorente L, Martinez A, Zuniga J, Cifuentes-Alvarado M, Burgos-Vargas R. Bacterial DNA in synovial fluid cells of patients with juvenile onset spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(8):920-7.
111. Granfors K, Jalkanen S, von Essen R, Lahesmaa-Rantala R, Isomaki O, Pekkola-Heino K, Merilahti-Palo R, Saario R, Isomaki H, Toivanen A. Yersinia antigens in synovial-fluid cells from patients with reactive arthritis. *N Engl J Med*. 1989;320(4):216-21.
112. Nikkari S, Rantakokko K, Ekman P, Mottonen T, Leirisalo-Repo M, Virtala M, Lehtonen L, Jalava J, Kotilainen P, Granfors K, Toivanen P. Salmonella-triggered reactive arthritis: use of polymerase chain reaction, immunocytochemical staining, and gas chromatography-mass spectrometry in the detection of bacterial components from synovial fluid. *Arthritis Rheum*. 1999;42(1):84-9.
113. Nakamura YK, Janowitz C, Metea C, Asquith M, Karstens L, Rosenbaum JT, Lin P. Short chain fatty acids ameliorate immune-mediated uveitis partially by altering migration of lymphocytes from the intestine. *Sci Rep*. 2017;7(1):11745.
114. D'Alessandro LP, Forster DJ, Rao NA. Anterior uveitis and hypopyon. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1991;89:303-9; discussion 9-11.
115. Rosenbaum JT. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 1989;16(6):792-6.
116. Fanlo P, Heras H, Perez D, Tiberio G, Espinosa G, Adan A. Profile of patients with uveitis referred to a multidisciplinary unit in northern Spain. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2017;92(5):202-9.
117. Rosenbaum JT. Uveitis. An internist's view. *Arch Intern Med*. 1989;149(5):1173-6.
118. Zagora SL, Symes R, Yeung A, Yates W, Wakefield D, McCluskey PJ. Etiology and Clinical Features of Ocular Inflammatory Diseases in a Tertiary Referral Centre in Sydney, Australia. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(sup1):S107-S14.
119. Chung YM, Yeh TS, Liu JH. Endogenous uveitis in Chinese--an analysis of 240 cases in a uveitis clinic. *Jpn J Ophthalmol*. 1988;32(1):64-9.
120. Yang P, Wan W, Du L, Zhou Q, Qi J, Liang L, Wang C, Wu L, Kijlstra A. Clinical features of HLA-B27-positive acute anterior uveitis with or without ankylosing spondylitis in a Chinese cohort. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(2):215-9.
121. Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, Walters D, James DC. Acute anterior uveitis and HL-A 27. *Lancet*. 1973;302(7836):994-6.
122. Pleyer U. Entzündliche Augenerkrankungen herausgegeben von Uwe Pleyer. Berlin, Heidelberg, : Springer Berlin Heidelberg; 2021.
123. Feltkamp TE, Ringrose JH. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10(4):314-8.
124. Heiligenhaus A, Kasper M, Grajewski R. HLA-B27-positive akute anteriore Uveitis – eine translationale Perspektive. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2017;234(5):652-6.
125. Rosenbaum JT. The eye in spondyloarthritis(☆). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3S):S29-S31.

126. Werkl P, Rademacher J, Pleyer U. [HLA-B27 positive anterior uveitis : Clinical aspects, diagnostics, interdisciplinary management and treatment]. *Ophthalmologie*. 2023;120(1):108-22.
127. Dana MR, Merayo-Llodes J, Schaumberg DA, Foster CS. Prognosticators for visual outcome in sarcoid uveitis. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1846-53.
128. Krzystolik M, Power WJ, Foster CS. Diagnostic and therapeutic challenges of sarcoidosis. *Int Ophthalmol Clin*. 1998;38(1):61-76.
129. Soheilian M, Heidari K, Yazdani S, Shahsavari M, Ahmadi H, Dehghan M. Patterns of uveitis in a tertiary eye care center in Iran. *Ocul Immunol Inflamm*. 2004;12(4):297-310.
130. Schiffman RM, Jacobsen G, Whitcup SM. Visual functioning and general health status in patients with uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(6):841-9.
131. Pleyer U, Pohlmann D, Kardes E, Poddubnyy D, Rademacher J. Emerging drugs for the treatment of noninfectious uveitis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2019;24(3):173-90.
132. Gaudio PA. A review of evidence guiding the use of corticosteroids in the treatment of intraocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2004;12(3):169-92.
133. Kiddee W, Trope GE, Sheng L, Beltran-Agullo L, Smith M, Strungaru MH, Baath J, Buys YM. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(4):291-310.
134. Munoz-Fernandez S, Garcia-Aparicio AM, Hidalgo MV, Platero M, Schlincker A, Bascones ML, Pombo M, Morente P, Sanpedro J, Martin-Mola E. Methotrexate: an option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis. *Eye (Lond)*. 2009;23(5):1130-3.
135. Bacht A, Kisiel B, Tlustochowicz M, Raczkiwicz A, Rekas M, Tlustochowicz W. High Efficacy of Methotrexate in Patients with Recurrent Idiopathic Acute Anterior Uveitis: a Prospective Study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017;65(1):93-7.
136. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Banares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye (Lond)*. 2000;14 ( Pt 3A):340-3.
137. Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, Fernandez-Melon J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, Fonseca A, Gijon-Banos J, Martin-Mola E. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1277-9.
138. Zu Hoerste MM, Walscheid K, Tappeiner C, Zurek-Imhoff B, Heinz C, Heiligenhaus A. The effect of methotrexate and sulfasalazine on the course of HLA-B27-positive anterior uveitis: results from a retrospective cohort study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(10):1985-92.
139. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, Schlaen A, Pavesio C, Cimino L, Van Calster J, Comez AA, Kwatra NV, Song AP, Kron M, Tari S, Brezin AP. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10050):1183-92.

140. Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, Barisani-Asenbauer T, Franco P, Heiligenhaus A, Scales D, Chu DS, Camez A, Kwatra NV, Song AP, Kron M, Tari S, Suhler EB. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*. 2016;375(10):932-43.
141. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, Kupper H. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):696-701.
142. van Denderen JC, Visman IM, Nurmohamed MT, Suttorp-Schulten MS, van der Horst-Bruinsma IE. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2014;41(9):1843-8.
143. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2447-51.
144. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sorensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9313):1187-93.
145. van Bentum RE, Heslinga SC, Nurmohamed MT, Gerards AH, Griep EN, Koehorst C, Kok MR, Schilder AM, Verhoef M, van der Horst-Bruinsma IE. Reduced Occurrence Rate of Acute Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab - The GO-EASY Study. *J Rheumatol*. 2019;46(2):153-9.
146. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, Sota J, Vannozzi L, Guerriero S, Bitossi A, Orlando I, Franceschini R, Frediani B, Galeazzi M, Iannone F, Tosi GM, Cantarini L. Efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha monoclonal antibodies in patients with non-infectious anterior uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(2):301-5.
147. Tosi GM, Sota J, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, Guerriero S, Orlando I, Iannone F, Frediani B, Angotti R, Messina M, Galeazzi M, Vannozzi L, Cantarini L, Fabiani C. Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(4):680-3.
148. van der Horst-Bruinsma IE, van Bentum RE, Verbraak FD, Deodhar A, Rath T, Hoepken B, Irvin-Sellers O, Thomas K, Bauer L, Rudwaleit M. Reduction of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis on certolizumab pegol treatment: final 2-year results from the multicenter phase IV C-VIEW study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211003803.
149. Cobo-Ibanez T, del Carmen Ordonez M, Munoz-Fernandez S, Madero-Prado R, Martin-Mola E. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(5):731-2.
150. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Dougados M. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1631-4.
151. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3248-52.

152. Lie E, Lindstrom U, Zverkova-Sandstrom T, Olsen IC, Forsblad-d'Elia H, Askling J, Kapetanovic MC, Kristensen LE, Jacobsson LTH. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1515-21.
153. Letko E, Yeh S, Foster CS, Pleyer U, Brigell M, Grosskreutz CL, Group AAS. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology.* 2015;122(5):939-48.
154. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, Androudi S. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2013;120(4):777-87.
155. Dougados M, Wei JC, Landewe R, Sieper J, Baraliakos X, Van den Bosch F, Maksymowych WP, Ermann J, Walsh JA, Tomita T, Deodhar A, van der Heijde D, Li X, Zhao F, Bertram CC, Gallo G, Carlier H, Gensler LS, Coast V, Groups C-WS. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis.* 2020;79(2):176-85.
156. Paley MA, Karacal H, Rao PK, Margolis TP, Miner JJ. Tofacitinib for refractory uveitis and scleritis. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2019;13:53-5.
157. Liu XB, Tang LS, Chen JW, Lin CS, Liu QH, Xu Q. Case Report: A Promising Treatment Strategy for Noninfectious Uveitis. *Front Pharmacol.* 2021;12:784860.
158. Miserocchi E, Giuffre C, Cornalba M, Pontikaki I, Cimaz R. JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(3):847-51.
159. Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, Murphy CC, FitzGerald O. A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):1990-5.
160. Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol.* 2015;34(6):999-1002.
161. Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, Haibel H, Sieper J, Zink A, Poddubnyy D. Determinants of diagnostic delay in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(9):1634-8.
162. O'Rourke M, Haroon M, Alfarasy S, Ramasamy P, FitzGerald O, Murphy CC. The Effect of Anterior Uveitis and Previously Undiagnosed Spondyloarthritis: Results from the DUET Cohort. *J Rheumatol.* 2017;44(9):1347-54.
163. Seo MR, Baek HL, Yoon HH, Ryu HJ, Choi HJ, Baek HJ, Ko KP. Delayed diagnosis is linked to worse outcomes and unfavourable treatment responses in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(8):1397-405.
164. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, Wishneski C, Foehl J, Vlahos B, Freundlich B. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):226-9.
165. Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewe R, Marzo-Ortega H, Sieper J, van der Heijde D, Davies O, Bartz H, Hoepken B, Nurminen T, Deodhar A. Observed

Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(6):838-44.

166. Rosenbaum J, Chandran V. Management of comorbidities in ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci*. 2012;343(5):364-6.

167. Grifka J, Krämer J. Wirbelsäule. *Orthopädie Unfallchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 155-211.

168. Konrads C, Raab P. Brust- und Lendenwirbelsäule. In: Konrads C, Rudert M, editors. *Klinische Tests und Untersuchung in Orthopädie und Unfallchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 143-74.

169. Grehn F. Tränenorgane. *Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 97-110.

170. Diekhoff T, Hermann KG, Greese J, Schwenke C, Poddubnyy D, Hamm B, Sieper J. Comparison of MRI with radiography for detecting structural lesions of the sacroiliac joint using CT as standard of reference: results from the SIMACT study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1502-8.

171. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Haibel H, Brandt J, Sieper J, Braun J. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):910-5.

172. Juanola X, Loza Santamaria E, Cordero-Coma M, Group SW. Description and Prevalence of Spondyloarthritis in Patients with Anterior Uveitis: The SENTINEL Interdisciplinary Collaborative Project. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1632-6.

173. Oliveira TL, Maksymowych WP, Lambert RGW, Muccioli C, Fernandes ARC, Pinheiro MM. Sacroiliac Joint Magnetic Resonance Imaging in Asymptomatic Patients with Recurrent Acute Anterior Uveitis: A Proof-of-concept Study. *J Rheumatol*. 2017;44(12):1833-40.

174. Chung YM, Liao HT, Lin KC, Lin YC, Chou CT, Chen CH, Tsai CP. Prevalence of spondyloarthritis in 504 Chinese patients with HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(2):84-90.

175. Monnet D, Breban M, Hudry C, Dougados M, Brezin AP. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. *Ophthalmology*. 2004;111(4):802-9.

176. Bolletta E, Macchioni P, Citriniti G, Mastrofilippo V, Aldigeri R, De Simone L, Gozzi F, Adani C, Sangiovanni A, Posarelli C, Figus M, Muratore F, Pipitone N, Salvarani C, Cimino L. Clinical Features and Prevalence of Spondyloarthritis in a Cohort of Italian Patients Presenting with Acute Nongranulomatous Anterior Uveitis. *J Immunol Res*. 2022;2022:6632081.

177. Wach J, Maucort-Boulch D, Kodjikian L, Iwaz J, Broussolle C, Seve P. Acute anterior uveitis and undiagnosed spondyloarthritis: usefulness of Berlin criteria. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(1):115-20.

178. Sykes MP, Hamilton L, Jones C, Gaffney K. Prevalence of axial spondyloarthritis in patients with acute anterior uveitis: a cross-sectional study utilising MRI. *RMD Open*. 2018;4(1):e000553.

179. Bubova K, Hasikova L, Mintalova K, Gregova M, Kasalicky P, Klimova A, Brichova M, Svozilkova P, Heissigerova J, Vencovsky J, Pavelka K, Senolt L. The Prevalence of MRI-Defined Sacroiliitis and Classification of Spondyloarthritis in



Patients with Acute Anterior Uveitis: A Longitudinal Single-Centre Cohort Study. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(1).

180. Zheng MQ, Wang YQ, Lu XY, Wang YL, Mao LP, Gu YF, Chen PF. Clinical analysis of 240 patients with HLA-B27 associated acute anterior uveitis. *Eye Sci*. 2012;27(4):169-72.

181. Chan CC, Inrig T, Molloy CB, Stone MA, Derzko-Dzulynsky L. Prevalence of inflammatory back pain in a cohort of patients with anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(6):1025-30 e1.

182. 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;54(2):569-78.

183. Fernandez-Melon J, Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, Bonilla-Hernan G, Schlincker A, Fonseca A, Vieitez J, Martin-Mola E. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 2004;31(3):524-7.

184. Wendling D, Prati C, Demattei C, Miceli-Richard C, Daures JP, Dougados M. Impact of uveitis on the phenotype of patients with recent inflammatory back pain: data from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(7):1089-93.

185. Pato E, Banares A, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, Godoy F, Morado C, Mendez R, Hernandez-Garcia C. Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis. *J Rheumatol*. 2000;27(9):2198-202.

186. Robinson PC, Claushuis TA, Cortes A, Martin TM, Evans DM, Leo P, Mukhopadhyay P, Bradbury LA, Cremin K, Harris J, Maksymowych WP, Inman RD, Rahman P, Haroon N, Gensler L, Powell JE, van der Horst-Bruinsma IE, Hewitt AW, Craig JE, Lim LL, Wakefield D, McCluskey P, Voigt V, Fleming P, Spondyloarthritis Research Consortium of Canada A-A-ASCIGoASCWTCCSMD-E, Degli-Esposti M, Pointon JJ, Weisman MH, Wordsworth BP, Reveille JD, Rosenbaum JT, Brown MA. Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in associations observed with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):140-51.

187. Linssen A, Rothova A, Valkenburg HA, Dekker-Saeys AJ, Luyendijk L, Kijlstra A, Feltkamp TE. The lifetime cumulative incidence of acute anterior uveitis in a normal population and its relation to ankylosing spondylitis and histocompatibility antigen HLA-B27. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(9):2568-78.

188. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, Brandt J, Haibel H, Hammer M, Krause A, Mielke F, Tony HP, Ebner W, Gorn B, Hermann J, Zeidler H, Beck E, Baumgaertner M, Sieper J. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(9):1147-53.

189. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):419-21.

190. Roche D, Badard M, Boyer L, Lafforgue P, Pham T. Incidence of anterior uveitis in patients with axial spondyloarthritis treated with anti-TNF or anti-IL17A: a

systematic review, a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):192.

191. Frantz C, Portier A, Etcheto A, Monnet D, Brezin A, Roure F, Elhai M, Burki V, Fabreguet I, Koumakis E, Payet J, Gossec L, Dougados M, Molto A. Acute anterior uveitis in spondyloarthritis: a monocentric study of 301 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(1):26-31.

192. Haroon N, Inman RD, Leach TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, Ward MM, Reveille JD, Gensler LS. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2645-54.

193. 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;63(6):665-70.

194. Agnani S, Choi D, Martin TM, Austin CR, Smith JR, Lutt JR, Rosenbaum JT. Gender and laterality affect recurrences of acute anterior uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(12):1643-7.

195. Hamideh F, Prete PE. Ophthalmologic manifestations of rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30(4):217-41.

196. Razumova IY, Godzenko AA, Guseva IA. [Features of the course of anterior uveitis associated with HLA-B27 antigen]. *Vestn Oftalmol.* 2019;135(5. Vyp. 2):124-8.

197. Sieiro Santos C, Álvarez Castro C, Sendino Tenorio I, Cordero-Coma M, Moriano C, González Fernández I, Díez Álvarez E. AB0797 Factors associated with Adverse Outcomes in Uveitis related to Spondylarthritis (SpA-U)- Development of a Prognostic Outcome Score in Patients with SpA-U. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2022;81(Suppl 1):1525-6.

198. D'Ambrosio EM, La Cava M, Tortorella P, Gharbiya M, Campanella M, Iannetti L. Clinical Features and Complications of the HLA-B27-associated Acute Anterior Uveitis: A Metanalysis. *Semin Ophthalmol.* 2017;32(6):689-701.

199. Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype. *Ophthalmology.* 1998;105(9):1646-51.

200. Zaidi AA, Ying GS, Daniel E, Gangaputra S, Rosenbaum JT, Suhler EB, Thorne JE, Foster CS, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Kempen JH, Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort S. Hypopyon in patients with uveitis. *Ophthalmology.* 2010;117(2):366-72.

201. Munoz-Fernandez S, de Miguel E, Cobo-Ibanez T, Madero R, Ferreira A, Hidalgo MV, Schlincker A, Martin-Mola E. Enthesis inflammation in recurrent acute anterior uveitis without spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1985-90.

202. Natkunarajah M, Kaptoge S, Edelsten C. Risks of relapse in patients with acute anterior uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(3):330-4.

203. Weber U, Zubler V, Zhao Z, Lambert RG, Chan SM, Pedersen SJ, Ostergaard M, Rufibach K, Maksymowych WP. Does spinal MRI add incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):985-92.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Hanna Sophia Müllner versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Spondyloarthritis bei akuter anteriorer Uveitis: Screening, Diagnose und klinischer Verlauf“ / „Spondyloarthritis in patients with acute anterior uveitis: screening, diagnosis and clinical course“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum

---

Unterschrift

## **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Hanna Sophia Müllner hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### Publikationen

1. Judith Rademacher, Hanna Müllner, Torsten Diekhoff, Hiltrun Haibel, Sabrina Igel, Dominika Pohlmann, Fabian Proft, Mikhail Protopopov, Valeria Rios Rodriguez, Murat Torgutalp, Uwe Pleyer, Denis Poddubnyy.

#### **Keep an Eye on the Back: Spondyloarthritis in Patients With Acute Anterior Uveitis.**

Arthritis Rheumatol. 2022.

Beitrag im Einzelnen: Ich war an der Rekrutierung der Patient:innen sowie an der Erhebung, Auswertung und Interpretation der Daten beteiligt. Aus den erhobenen Daten wurden die Tabellen 1, 2, 3 und 4 sowie die Abbildungen 1 und 2 erstellt. Zudem war ich in den Reviewprozess involviert.

### Beiträge auf wissenschaftlichen Kongressen:

2. **Veröffentlichung im Abstract Book auf dem Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2022, 01.06. - 04.06.2022:**

„Keep an Eye on the Back: Spondyloarthritis in Patients with Acute Anterior Uveitis“

Judith Rademacher, Hanna Müllner, Torsten Diekhoff, Hiltrun Haibel, Sabrina Igel, Dominika Pohlmann, Fabian Proft, Mikhail Protopopov, Valeria Rios Rodriguez, Murat Torgutalp, Uwe Pleyer, Denis Poddubnyy

Beitrag im Einzelnen: Ich war an der Rekrutierung der Patient:innen sowie an der Erhebung, Auswertung und Interpretation der Daten beteiligt.

3. **Posterpräsentation auf dem Deutschen Rheumatologiekongress DGRh 2022, 31.08. - 03.09.2022:**

„Den Rücken im Auge behalten: Spondyloarthritis bei Patient:innen mit akuter anteriorer Uveitis“

Judith Rademacher, Hanna Müllner, Torsten Diekhoff, Hiltrun Haibel, Sabrina Igel, Dominika Pohlmann, Fabian Proft, Mikhail Protopopov, Valeria Rios Rodriguez, Murat Torgutalp, Uwe Pleyer, Denis Poddubnyy

Beitrag im Einzelnen: Ich war an der Rekrutierung der Patient:innen sowie an der

Erhebung, Auswertung und Interpretation der Daten beteiligt. Aus den erhobenen Daten wurden die Tabellen 1 und 2 sowie die Abbildung 1 erstellt.

---

Unterschrift der Doktorandin

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Publikationsliste

### Publikationen

1. **Keep an Eye on the Back: Spondyloarthritis in Patients With Acute Anterior Uveitis. Arthritis Rheumatol. 2022.**

Judith Rademacher, Hanna Müllner, Torsten Diekhoff, Hiltrun Haibel, Sabrina Igel, Dominika Pohlmann, Fabian Proft, Mikhail Protopopov, Valeria Rios Rodriguez, Murat Torgutalp, Uwe Pleyer, Denis Poddubnyy

### Beiträge auf wissenschaftlichen Kongressen

1. **Veröffentlichung im Abstract Book auf dem Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2022, 01.06. - 04.06.2022:**

„Keep an Eye on the Back: Spondyloarthritis in Patients with Acute Anterior Uveitis“

Judith Rademacher, Hanna Müllner, Torsten Diekhoff, Hiltrun Haibel, Sabrina Igel, Dominika Pohlmann, Fabian Proft, Mikhail Protopopov, Valeria Rios Rodriguez, Murat Torgutalp, Uwe Pleyer, Denis Poddubnyy

2. **Posterpräsentation auf dem Deutschen Rheumatologiekongress DGRh 2022, 31.08. - 03.09.2022:**

„Den Rücken im Auge behalten: Spondyloarthritis bei Patient:innen mit akuter anteriorer Uveitis“

Judith Rademacher, Hanna Müllner, Torsten Diekhoff, Hiltrun Haibel, Sabrina Igel, Dominika Pohlmann, Fabian Proft, Mikhail Protopopov, Valeria Rios Rodriguez, Murat Torgutalp, Uwe Pleyer, Denis Poddubnyy



## **Danksagung**

Zuerst möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Poddubnyy für die Möglichkeit bedanken, meine Dissertation über dieses spannende Thema in seiner Arbeitsgruppe anzufertigen. Vielen Dank für seine große Hilfsbereitschaft und stetige Unterstützung.

Für die hervorragende Betreuung meiner Dissertation möchte ich mich besonders bei Frau Dr. Judith Rademacher bedanken. Ihre Motivation, Zuverlässigkeit, wertvollen Ratschläge und konstruktiven Ideen waren mir stets eine große Hilfe. Ganz besonders danke ich ihr für die geduldige Einarbeitung in das Thema und in die Statistik, ihre unverzichtbare Unterstützung sowie die kontinuierliche Begleitung und das Gegenlesen dieser Arbeit.

Für die große Unterstützung bei der Einarbeitung in die Studie möchte ich mich ganz herzlich bei Sabrina Sron bedanken. Vielen Dank für ihre große Hilfsbereitschaft in allen Belangen der Studie.

Ein großer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Pleyer für die Kooperation und Überweisung zahlreicher AAU-Patient:innen von der Augenambulanz der Charité. Vielen Dank für die Unterstützung bei der Auswertung der ophthalmologischen Befunde sowie für die Bereitstellung der Fotografien der akuten anterioren Uveitis.

Insbesondere möchte ich mich bei allen AAU-Patient:innen für die Teilnahme an der Studie bedanken. Nur durch sie ist diese Arbeit und die klinische Forschung möglich.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie, meinem Freund und meinen Freund:innen für ihre liebevolle und kontinuierliche Unterstützung bedanken.

## Bescheinigung der statistischen Beratung



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

**Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)**

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzschke

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Sauerbruchweg, 3 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
frank.konietzschke@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



**Name, Vorname:** Müllner, Hanna Sophie  
**Emailadresse:** hanna-sophia.muellner@charite.de  
**Matrikelnummer:** 223431  
**PromotionsbetreuerIn:** Prof. Dr. Denis Poddubnyy  
**Promotionsinstitution / Klinik:** Medizinische Klinik für  
Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie CBF

### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Hanna Sophie Müllner innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- *Termin 1: 30.04.2021*
- *Termin 2: 21.07.2021*
- *Termin 3: 03.12.2021*
- *Termin 4: 10.07.2023*

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Deskriptive Darstellung mit Hilfe von Table 1 für die Baseline Daten als auch für das Follow Up
- Explorative Analyse, d.h. p-Werte sollten deskriptiv verstanden werden
- Einfluss verschiedener Variablen auf Spondyloarthritis mittels multipler logistischer Regression, wobei die Variablen nach Hintergrundwissen ausgewählt werden

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 10.07.2023

Name des Beraters/ der Beraterin: [REDACTED]

[REDACTED]  
Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

