

Spondylarthritis

Harald Leiss

Lernziele:

Die „seronegativen Spondylarthritis“ (SpA) bilden eine Gruppe von chronisch entzündlichen rheumatischen Erkrankungen mit gemeinsamem Hintergrund und klinischen Manifestationen.

Die frühe Erkennung und Therapieeinleitung wird immer besser möglich und erlangt damit Wichtigkeit. Wesentlich ist die DD gegenüber einer Rheumatoiden Arthritis und degenerativen Erkrankungen der Wirbelsäule.

Definition: Die „seronegativen Spondylarthritis“ (SpA) bilden eine Gruppe von chronischen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen mit gemeinsamem immunologischem/genetischem Hintergrund und klinischen Manifestationen. Bei diesen Krankheiten ist der Rheumafaktor typischerweise negativ (seronegativ). Die Patienten können sowohl eine Beteiligung des Achsenskeletts (v. a. die Sakroiliakalgelenke) als auch der peripheren Gelenke als asymmetrische Gelenkbeteiligung im Sinne einer Oligoarthritis (häufiger an den unteren Extremitäten), eine Daktylitis (Wurstfinger/-zehen) und eine Enthesitis (Entzündung der Enthese oder Ansatz der Sehnen im Knochen) präsentieren. Zusätzliche Manifestationen an der Haut (genital oder gastrointestinal), an den Schleimhäuten und den Augen (Uveitis) sind ebenfalls häufig.

Zum Spektrum der SpA gehören klassisch die ankylosierende Spondylitis (AS) früher auch „Morbus Bechterew“, die undifferenzierte Spondyloarthritis (USpA), die Psoriasisarthritis (PsoA), die Reaktive Arthritis sowie Arthritis, die mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (inflammatory bowel diseases: IBD) Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa einhergehen können.

Epidemiologie

Die Prävalenz der Spondylarthritis unter Kaukasiern liegt zwischen 0,5 und 2 % der Bevölkerung, und somit gehören sie zu den häufigsten chronischen rheumatologischen Krankheitsbildern. Die ankylosierende Spondylitis und die undifferenzierte Spondyloarthritis sind die Diagnosen mit der höheren Prävalenz.

AS tritt gehäuft unter jungen Männer (m:f etwa 3:1) in der 3. und 4. Lebensdekade auf.

Genetischer Hintergrund

Alle diese Krankheiten sind mit HLA-B27 assoziiert. Ca. 90–95 % der Betroffenen sind Träger des HLA-B27-Antigens (aber nur ein Bruchteil aller HLA-B27-positiven Menschen, ca. 7–8 % der Bevölkerung bekommt die Erkrankung). Bei der AS, USpA und bei der IBD-Arthritis ist die Diagnose bei HLA-B27-negativen Patienten unwahrscheinlich, aber möglich. Auch Psoriasisarthritis und Reaktive Arthritis sind bei HLA-B27-positiven Personen gehäuft, und letztere hat bei HLA-B27-positivem Hintergrund eine höhere Tendenz zu chronifizieren.

Klassifizierung

Seit 1995 beschäftigt sich eine Gruppe von Experten, die ASAS-Gruppe (Assessment of Spondyloarthritis International Society), sehr intensiv, um ein Evidenz basiertes Management (Diagnose, Therapieempfehlungen, Evaluierung des Ansprechens an medikamentöse Therapien) dieser Pathologien zu entwickeln. Entsprechend dem Vorschlag der ASAS-Gruppe werden die SpA in zwei Gruppen unterteilt. Dies entspricht der aktuellen, klinisch relevanten Klassifizierung:

- Die vorwiegend periphere SpA: Vor allem bei der reaktive Arthritis, PsoA, USpA und IBD-assoziierte SpA zu sehen.
- Die vorwiegend axiale SpA, welche die AS und auch die nativ-radiologisch nichtweisbare SpA umfassen.

Bei ca. 20–40 % der Patienten liegt eine Überlappung zwischen axialer und peripherer Beteiligung vor.

Vorwiegend axiale SpA (axSpA)

Dazu zählen:

1. die **nativ-radiologisch nichtnachweisbare SpA (nr-axSpA)**
2. die **ankylosierende Spondylitis (AS)**

Ein ganz wichtiges Frühsymptom der axSpA sind entzündliche Rückenschmerzen. Dabei handelt es sich um starke nächtliche oder frühmorgendliche, tief sitzende Schmerzen mit einem schleichenden Beginn vor dem 40. Lebensjahr, meist im Bereich des Gesäßes angegeben. Diese werden von einer Morgensteifigkeit der Wirbelsäule länger als 30 Minuten begleitet. Diese Symptome bessern sich üblicherweise bei Bewegung. Typischerweise kommt es im Laufe einiger Jahre zu einer progressiven Versteifung der Wirbelsäule.

Differenzialdiagnostisch stehen in erster Linie die degenerativen Erkrankungen der Wirbelsäule im Vordergrund. Bei ca. 5–10 % der chron. Rückenschmerzen bei Patienten unter 45 Jahren liegt eine axSpA zugrunde. Diese wird immer noch mit einer Verzögerung von mehr als 5 Jahren diagnostiziert. Eine frühere Einleitung der Therapie, noch in der nicht-radiologischen SpA-Phase, kann den Verlauf mildernd beeinflussen und somit die Lebensqualität der Patienten und die persönlichen und sozioökonomischen Kosten reduzieren.

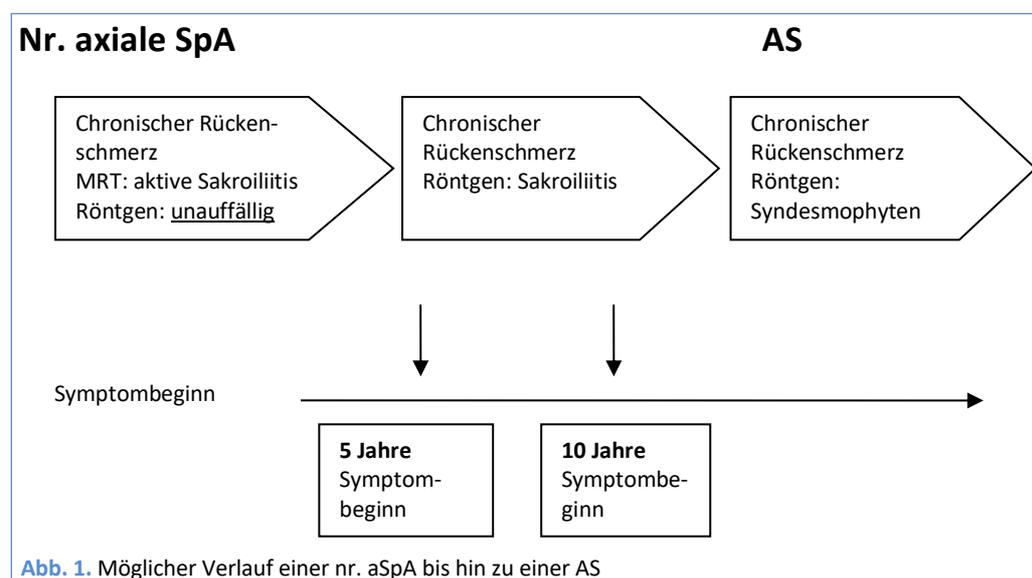
Für die Frühdiagnose ist die konventionelle radiologische Untersuchung ungeeignet, da radiologische Veränderungen erst nach 5–10 Jahren sichtbar sind und bereits die irreversiblen Folgen der langbestehenden entzündlichen Aktivität (z. B. Erosionen der Sakroiliakgelenke) darstellen.

Nativ-radiologisch nicht nachweisbare SpA (nr-axSpA)

Ein unauffälliges natives Röntgen schließt eine axSpA nicht aus. Die Diagnose einer nr-axSpA wird anhand des Alters des Patienten, der Anamnese und der Untersuchung gestellt. Bei seit länger als 3 Monaten bestehenden entzündlichen Rückenschmerzen (siehe oben) können klinische Tests, die Schmerz bei Druck auf das Iliosakralgelenk oder Scherung des Gelenks (Menell-Test) auslösen, den Verdacht unterstützen.

Bei hochgradigem Verdacht ist die Anwendung der Magnetresonanztomografie (MRT) mit Kontrastmittel zu empfehlen. Diese kann aktive entzündliche Läsionen der Sakroiliakgelenke oder der Wirbelsäule (z. B. Knochenmarködem bzw. Osteitis) darstellen und damit die Diagnose bestätigen (Abb. 2). Gegebenenfalls kann auch mittels Knochenszintigraphie (geringere Spezifität als MRT) die Diagnose gesichert werden.

Ca. 35–60 % der Fälle von nr-axSpA entwickeln im Laufe von 10 Jahren AS (Abb. 1).



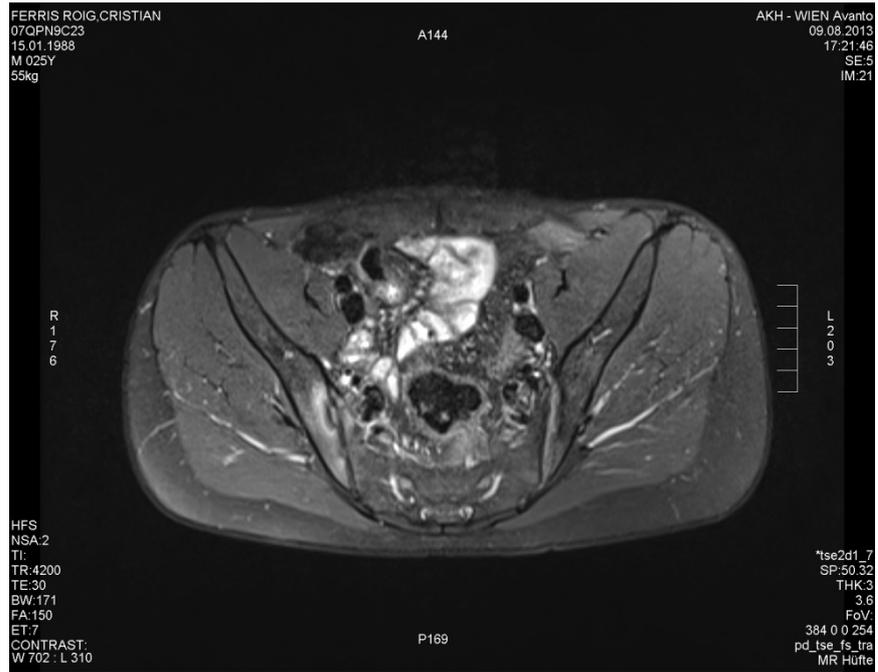
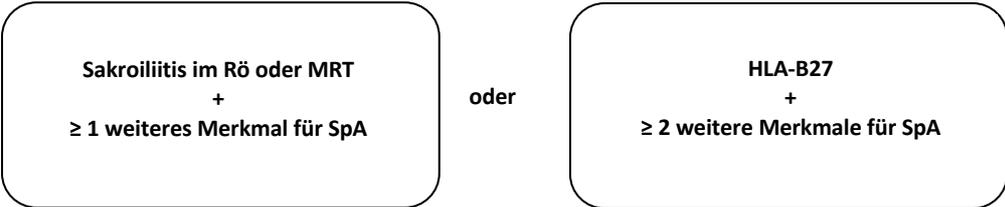


Abb. 2. Bilaterale Sakroiliitis mit multiplen älteren Usuren und Knochenmarködem re. bei einem 25-jährigen Mann.

Die ASAS-Gruppe empfiehlt folgende Klassifikationskriterien zur Erfassung der aSpA in der Frühphase:



Weitere Merkmale für SpA

Tab. 1

Merkmal	
Entzündliche Rückenschmerzen	Gutes Ansprechen auf NSAR
Arthritis	Positive Familienanamnese
Enthesitis	HLA-B27-positiv
Uveitis	Erhöhtes CRP
Dactylitis	
Psoriasis	
IBD (M. Crohn, C. ulcerosa)	

Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)

Definition: Die ankylosierende Spondylitis (AS) oder Morbus Bechterew ist eine chronische entzündliche Erkrankung des Achsenskeletts (Sakroiliitis oder Spondylitis), die durch entzündlichen Rückenschmerz charakterisiert ist. Zusätzlich sind bei einem Teil der Betroffenen Symptome (Schwellung, Schmerzen, Steifigkeit) an den peripheren Gelenken, meist den großen Gelenken, und eine Beteiligung innerer Organe (Augen, Herz) möglich.

Diagnose: Die Diagnose der AS erfolgt in erster Linie nach klinischen und radiologischen Kriterien (siehe oben). Die Entzündungsparameter (CRP und Blutsenkung) sind nur bei 50–70 % der Patienten mit aktiver AS erhöht.

Klinik: Zusätzlich zur Beteiligung der Sakroiliakgelenke (Sacroiliitis, Erosionen, periartikuläres Knochenmarködem) kann es in der gesamten Wirbelsäule zu äußerst schmerzhaften entzündlichen Vorgängen und in der Folge zur Versteifung der betroffenen Wirbelsäulenabschnitte kommen. Klassisch verknöchert das vordere Längsband, im Röntgenbild werden Syndesmophyten erkennbar, die die Wirbelkörper miteinander verbinden, und auch die kleinen Wirbelgelenke können verlöten. Als Spätfolge dieser Verknöcherung erfolgt die Ankylosierung der betroffenen Gelenke, die dann meist schmerzfrei sind.

Die Entzündung führt zudem häufig zu einer Osteoporose, mitunter mit Wirbelkörperbrüchen.

Darüber hinaus sind extraartikuläre Manifestationen an Augen (anteriore Uveitis bei bis ca. 30 % der Patienten, posteriore Uveitis, Makulaödem), Herz (Aorteninsuffizienz, Aortitis der Aorta ascendens) und/oder Lunge (rezidivierende Infektionen, extrapulmonale restriktive Störung, Oberlappenfibrose) möglich. Durch eine sekundäre postentzündliche Amyloidablagerung kann eine chronische Niereninsuffizienz auftreten.

Therapie: Die frühzeitige, therapeutische Einleitung einer Kombinationstherapie mit nicht-medikamentösen (Physiotherapie, Wirbelsäulengymnastik, Sport, ...) und medikamentösen Maßnahmen können sowohl die Krankheitsaktivität als auch die Schmerzintensität – bereits im Frühstadium – signifikant verbessern.

Die NSAR-Therapie (als Dauertherapie) scheint bei der Achsenskelettbeteiligung wesentlich zu sein, nachdem einigen Studien den Einfluss dieser Medikamente über den Verlauf der entzündlichen Veränderungen bestätigt haben. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine maximal dosierte NSAR-Therapie soll jedoch umgehend die Optimierung der Therapie mittels eines Biologikums (TNF-alpha-Blocker oder IL-17 Blocker) evaluiert werden. Durch eine adäquate Therapie lässt sich gerade bei schweren Verlaufsformen eine schlagartige und weitgehende Besserung der Entzündung und der daraus resultierenden Schmerzen erzielen. Ein Kriterium bei der Wahl des Präparates kann auch dessen Wirkung auf extraskeletale Manifestationen (Augen, Darm) sein.

Absolute Indikation für operative Eingriffe sind neurologische Defizite z. B. nach Wirbelkörperfrakturen.

Vorwiegend periphere SpA

Dazu zählen folgende Pathologien: PsoA, USpA, IBD-assoziierte SpA und die reaktive Arthritis.

Psoriasisarthritis

Definition: Seronegative Arthritis der peripheren und/oder axialen Gelenke ist mit einer Psoriasis der Haut oder Nägel assoziiert.

Epidemiologie: Die Psoriasisarthritis kommt bei etwa 5–8 % der Patienten mit Psoriasis vor, kann aber auch bis in 10 % der Fälle vor dem Ausbruch von Hauterscheinungen oder sogar bei Patienten ohne Psoriasis der Haut auftreten. Ca. 80 % der Psoriasispatienten mit Nagelbeteiligung leiden an PsoA, gegenüber 46 % der Patienten mit unauffälligen Nägeln. Die Prävalenz zwischen männlichen und weiblichen Patienten ist gleich.

Klinik: Typischerweise findet sich im Gegensatz zur Rheumatoiden Arthritis (RA) bei bis zu 50 % der Patienten eine Arthritis im Bereich der distalen Interphalangealgelenke. Die Gelenke sind häufig strahlenförmig (longitudinal) betroffen, zum Beispiel distales und proximales Interphalangealgelenk und Metacarpophalangealgelenk von einem oder mehreren Fingern und eventuell Hand- und Ellbogengelenk. Alternativ gibt es den transversen Verteilungstyp in Reihen, der zum Beispiel alle proximalen Interphalangealgelenke einer Hand betrifft. Die möglichen Verteilungsmuster der PsoA sind folgende:

- ähnliches Muster wie bei der RA: symmetrischer Befall der Fingergrund-, Mittelgelenke und distalen Interphalangealgelenke
- asymmetrische Oligoarthritis (< 5 Gelenke, nicht die gleichen Gelenke an beiden Körperhälften betroffen)
- Arthritis mutilans: typischerweise rascher destruktiver Verlauf
- Spondylitis und Sacroiliitis in ca. 50 % der Fälle, v. a. beim HLAB27-pos. Patienten

Die Tendenz zur Gelenkszerstörung ist bei der PsoA geringer als bei der RA. Es kann aber durchaus zu einem ähnlich destrukturierenden Verlauf kommen, v. a. beim RA-ähnlichen Muster.

Sehnenscheiden sind fast immer mitbetroffen und die Daktylitis, die Entzündung eines ganzen Fingers oder einer ganzen Zehe über die Gelenke hinaus, führt zum charakteristischen Bild eines „Wurstfingers“ oder einer „Wurstzehe“.

In ca. 20 % der Patienten findet sich eine Enthesitis, d. h. Entzündung der Sehnen am Knochenansatz, welche zur schmerzhaften Schwellung der Achillessehne oder zur Fasciitis plantaris führen kann.

Diagnose: Bei der PsoA gibt es keinen diagnostischen Laborwert, weder immunologisch (Rheumafaktor negativ) noch laborchemisch (Entzündungswerte eher nur geringer erhöht als bei RA, v. a. bei mildem Hautbefall).

Radiologisch unterscheidet sich die Psoriasisarthritis von der RA durch gleichzeitige Destruktion und Knochenneubildung (Appositionen). Die Gelenkszerstörung kann ein erhebliches Ausmaß annehmen, bis zum Pencil-in-cup-Phänomen (nur ein zugeschärfter Rest der Phalanx ragt in den Gelenkpfannenbereich) oder „Teleskop-Fingern“/„Opernglas-Fingern“ (reversible Fingerverkürzung durch fehlende Gelenkabschnitte).

Therapie: Wie bei der RA ist neben rein symptomatischen Behandlungsmaßnahmen (wie eine NSAR-Therapie oder Ergotherapie) auch eine immunsuppressive Medikation, welche die Pathogenese beeinflusst, möglich.

Bei der oligoarthritischen und polyarthritischen Verlaufsform sind konventionelle synthetische Basistherapeutika (csDMARDs / Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid) meist gut wirksam. Methotrexat wirkt sowohl gegen den Gelenk- als auch den Hautbefall sehr gut und ist daher meistens das Mittel der Wahl, wenn eine NSAR-Therapie nicht ausreichend hilft.

Bei fehlendem Ansprechen, ausgeprägter Enthesitis und bei der Arthritis mutilans soll die Notwendigkeit des Einsatzes von Biologika rechtzeitig evaluiert werden.

Bei Achsenskelettbefall, wie bei AS, soll die NSAR-Therapie in maximaler Dosierung eingeleitet werden, bei Wirkungslosigkeit dann ein sofort ein Biologikum. csDMARDs zeigen hier keine Wirkung.

Undifferenzierte Spondyloarthritis (USpA)

Diese Diagnose wird angewendet bei Patienten, die die Klassifikationskriterien von AS, PsoA, reaktiver Arthritis oder IBD-assoziiierter Arthritis *nicht* erfüllen. Bei Patienten mit USpA zeigt sich typischerweise ein unauffälliger nativ-radiologischer Befund des Achsenskeletts. Der MRT-Befund kann aber bereits Zeichen der entzündlichen Aktivität (Knochenmarködem) darstellen.

Meistens handelt es sich um junge Männer mit entzündlichen chronischen Kreuzschmerzen, einige davon mit zusätzlicher peripherer Gelenkbeteiligung (Arthritis/Enthesitis). Fast alle sind HLA-B27-positiv.

IBD-Arthritis

Gut 10 % der Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa bekommen zusätzlich zu ihren gastrointestinalen Erscheinungen eine seronegative Arthritis meist großer Gelenke mit oder ohne Sakroiliitis. Häufig gehen Verschlimmerungen der gastrointestinalen Beschwerden mit der Arthritis/Arthralgie einher. Sulfasalazin bietet sich als Basistherapeutikum an, gastrointestinale Lokaltherapien beeinflussen die Arthritis naturgemäß nicht direkt.

Therapie: Therapeutisch sind – ähnlich der PsoA – bei der oligoarthritischen und polyarthritischen Verlaufsform csDMARDs (Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid) indiziert. Bei axialer Beteiligung sind Biologika die Therapie der Wahl.

Reaktive Arthritis und Reiter-Syndrom

Definition: Die reaktive Arthritis ist in der Regel eine selbstlimitierte Oligoarthritis großer Gelenke, manchmal mit (meist einseitiger) Sakroiliitis, die aus einer Reaktion des Körpers auf Mikroorganismen entsteht, ohne dass diese in den Gelenken selbst nachzuweisen sind (DD: septische Arthritis). Sie betrifft meist junge Patienten.

Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt 30–40 Fälle pro 100.000 Einwohner. Die wesentlichen Erreger sind Chlamydien, Mykoplasmen (und vermutlich Ureaplasmen), Erreger infektiöser Durchfallerkrankungen (Salmonellen, Yersinien, Campylobacter, Shigellen) und Streptokokken. Welche Rolle Erreger wie Chlamydia pneumoniae, Ureaplasma urealyticum oder Mykoplasmen in der Entstehung der reaktiven Arthritis spielen, wird derzeit diskutiert.

Genetik: Etwa die Hälfte der Patienten mit reaktiver Arthritis sind HLA-B27-positiv, wobei die Rolle von HLA-B27 in der Pathogenese noch nicht vollkommen geklärt ist.

Klinik: Die Gelenkschwellung tritt wenige Tage bis Wochen nach einer primär gelenkfernen Infektion auf. Die Infektionen treten im Urogenital-, Intestinal- oder Respirationstrakt auf und können auch subklinisch verlaufen (z. B. asymptomatische Urethritis). Das Krankheitsbild ist nicht mit einer septischen Arthritis (Gelenkinfektion) vergleichbar, bei der Erreger im Gelenkspunktat feststellbar sind. In Kombination mit Urethritis und Regenbogenhautentzündung wird vom *Reiter-Syndrom* gesprochen.

Auch nach Infektionen mit Viren (Röteln, Parvoviren), Neisserien und beta-hämolisierenden Streptokokken sowie nach Impfungen können Arthritiden auftreten. Diese werden aber nicht der Spondylarthritis oder reaktiven Arthritis zugeordnet.

Typischerweise findet sich eine Monoarthritis oder asymmetrische Oligoarthritis mit Steifigkeit und Bewegungseinschränkung, vor allem im Bereich der großen Gelenke (Sprung-, Knie-, Hüftgelenke). Eine weitere mögliche Erscheinung ist die Daktylitis. Der Befall der iliosakralen Gelenke – hier findet sich eine augenscheinliche Gemeinsamkeit mit anderen Spondylarthritiden wie dem Morbus Bechterew – findet eher im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung statt.

Auch die Weichteile sind in der Regel betroffen: Häufig sind eine Enthesiopathie/Enthesitis mit Druckempfindlichkeit über den Sehnenansätzen und Bewegungseinschränkung oder eine Tendovaginitis. Ebenfalls möglich sind eine Peritendinitis der Achillessehne oder eine Fasciitis plantaris.

Als extraartikuläre Manifestationen können auch Fieber, Abgeschlagenheit und ein allgemeines Krankheitsgefühl auftreten. Unter den Hauterscheinungen sind das Keratoma blennorrhagicum und die Pustulosis palmo-plantaris am häufigsten zu finden. Diese gleichen sowohl klinisch als auch histopathologisch Psoriasis-Läsionen. Das Erythema nodosum ist nur nach einer Yersinien-Infektion zu erwarten.

Die Augen können uni- oder bilateral befallen sein. Bei einer Konjunktivitis kommt es zu Rötung, Schmerzen, Photophobie und Sehstörungen, Keime lassen sich nicht isolieren. In manchen Fällen kann die Erkrankung bis zur Episkleritis und Keratitis fortschreiten und sogar korneale Ulzera hervorrufen. Eine akute Uveitis ist selten. Selten, aber möglich ist eine kardiale oder renale Beteiligung.

Diagnose: Laut klassischer Definition ist bei der reaktiven Arthritis die Synovialflüssigkeit steril. Diese Definition könnte allerdings bald revidiert werden, da im Rahmen neuerer Untersuchungen in den Gelenken betroffener Patienten mikrobielle DNA und RNA nachgewiesen wurde. Nicht ausreichend etabliert im klinischen Alltag sind sensiblere Nachweismethoden wie die Analyse der Synovialflüssigkeit mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder die Immunfärbung des synovialen Gewebes. Auch die Bestimmung von HLA-B27 hat geringen diagnostischen Wert.

Für die Diagnose einer Urethritis, die asymptomatisch verlaufen kann, ist der Harnröhrenabstrich die einzige brauchbare Methode und sollte daher bei jedem Patienten mit Verdacht auf reaktive Arthritis durchgeführt werden. Die Bestimmung der Antikörper-Titer ist in diesem Fall eine obsoleete Methode.

Differenzialdiagnostisch kommen in Frage:

- Bei Durchfall und Arthritis: Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Morbus Whipple, Zöliakie, Morbus Behçet oder Enterovirale.
- Bei Urethritis mit Arthritis: Infektion mit Gonokokken.
- Bei isolierter, akuter Monoarthritis: Gicht, Pseudogicht oder septischer Arthritis, die mittels Untersuchung der Gelenkflüssigkeit (Kristalle, Gram-Färbung, Kultur) die notwendige Abgrenzung ermöglichen.

Auch die Sarkoidose ist eine wesentliche Differenzialdiagnose, eine granulomatöse Erkrankung unklarer Genese, die neben einer meist bilären (mediastinalen) Lymphadenopathie und evtl. einem Erythema nodosum eine Arthritis verursachen kann. Meist kommt es zu einer nicht-erosiven Oligoarthritis vor allem der Sprunggelenke.

Therapie: Gelingt der direkte Nachweis eines Erregers, ist eine antibiotische Therapie sinnvoll. Für die Urethritis werden in der Regel Doxycyclin oder Makrolide verwendet und naturgemäß auch eine Partner-therapie veranlasst.

In der Regel ist eine antibiotische Therapie bei gastrointestinalen Infektionen nicht indiziert. Allerdings sollte sie bei schweren Durchfällen, älteren oder immunsupprimierten Patienten eingeleitet werden. Dann bieten sich Chinolone für Streptokokken, Penicilline oder Cephalosporine an. Ein besserer Effekt von Langzeittherapien mit Antibiotika konnte bis jetzt nicht gezeigt werden.

In Anbetracht des selbstlimitierenden Verlaufs (Dauer aber bis zu einem Jahr) und der nicht-erosiven Art der Arthritis sind NSAR meist ausreichend. Diese sollten, sobald die Patienten eine synovitische Schwellung oder Arthralgien angeben, eingeleitet werden. Bei fehlendem Ansprechen auf NSAR oder schwerer Krankheitsaktivität kann nach Ausschluss einer septischen Arthritis eine intraartikuläre – manchmal auch systemische – Steroidtherapie hilfreich sein. Wenn nach einer Dauertherapie mit NSAR über zwei Monate noch Symptome einer reaktiven Arthritis bestehen, ist, vor allem bei HLA-B27-positiven Patienten, eine Therapie mit Salazopyrin indiziert. Es ist eines der wenigen csDMARDs, über deren Wirksamkeit bei reaktiver Arthritis Placebo-kontrollierte Studien vorliegen. Bei Unverträglichkeit, Kontraindikationen gegenüber Salazopyrin oder ausgeprägter Enthesitis ist eine Biologika-Therapie in Erwägung zu ziehen.