

Axiale Spondyloarthritis (Morbus Bechterew) 2018: Eine Standortbestimmung



PD DR. MED. ADRIAN CIUREA, STV. KLINIKDIREKTOR, KLINIK FÜR RHEUMATOLOGIE, UNIVERSITÄTSSPITAL ZÜRICH

Das 40-Jahr-Jubiläum der Schweizerischen Vereinigung Morbus Bechterew (SVMB) bietet die Gelegenheit, auf die Errungenschaften der letzten Jahre im Hinblick auf Diagnosestellung, Früherkennung und Therapiemöglichkeiten der axialen Spondyloarthritis (axSpA) zurückzublicken und gleichzeitig auch einen Blick in die Zukunft zu wagen. Dabei sollen die Schweizer Resultate im Rahmen des Swiss-Clinical-Quality-Management-Programmes, eines Schweizer Registers von Patienten mit axSpA, bei dem sich über 4000 Personen beteiligen (SCQM-Register), besonders hervorgehoben werden. Diese wären ohne den erheblichen Einsatz der Betroffenen, ihrer Rheumatologen und der SVMB nicht möglich gewesen.

Tabelle 1. Krankheiten aus der Gruppe der Spondyloarthritis

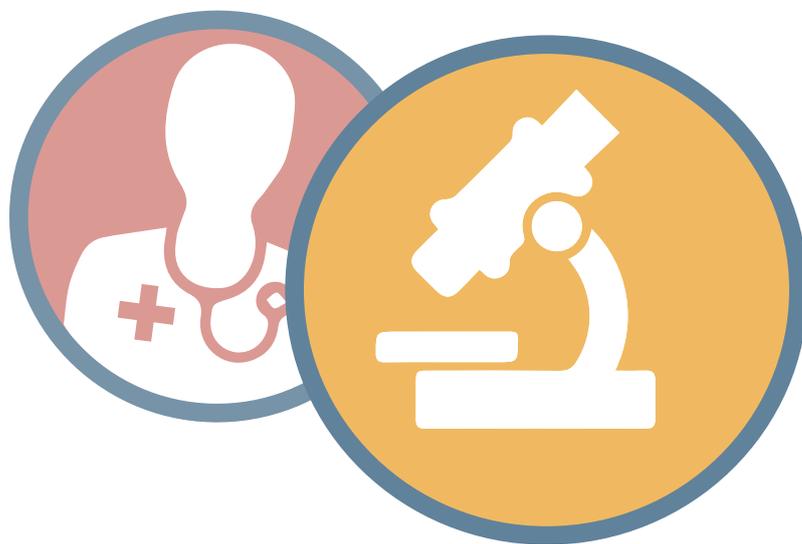
- Morbus Bechterew (axSpA; nicht-röntgenologische und röntgenologische Form)
- Psoriasisarthritis
- Enteropathische Arthritis (Arthritisformen bei Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
- Reaktive Arthritis
- Juvenile Spondyloarthritis
- Undifferenzierte Spondyloarthritis
- (SAPHO-Syndrom)
- (akute anteriore Uveitis)

Entwicklung der Namensgebung

Der Morbus Bechterew (abgekürzt M. Bechterew) oder Bechterew'sche Krankheit bezeichnet eine chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung, welche typischerweise die Kreuz-Darmbein-Gelenke (medizinisch: Iliosakralgelenke; abgekürzt ISG) und die Wirbelsäule befällt. In schweren Fällen kann diese zu knöchernen Überbrückungen der **ISG** und der Wirbelkörper und folglich zu einer Versteifung der Wirbelsäule in einer gebogenen Form führen. Der aus dem Griechischen hergeleitete medizinische Name «Ankylosierende Spondylitis» weist auf diese Versteifung (Ankylose = vollständige Gelenksteife) und auf die Entzündung der Wirbelsäule (Spondylitis) hin. Früher wurde die Erkrankung durch die auf Röntgenbildern sichtbare Zerstörung der ISG erst in diesem Stadium erkannt. Man spricht auch von der röntgenologischen Form der Krankheit. Inzwischen ist es möglich, auch mildere Formen und Frühformen der Krankheit zu diagnostizieren (nicht-röntgenologische Form). Sämtliche Krankheitsformen kursieren nun unter der Bezeichnung «Axiale Spondyloarthritis», abgekürzt **axSpA**, welche auf die entzündliche Beteiligung des Achsenskeletts (ISG und Wirbelsäule) hinweist. Der Morbus Bechterew hat nun den gleichen Bedeutungsumfang.

Eine Erkrankung aus der Gruppe der Spondyloarthritis

Die Spondyloarthritis bezeichnen eine Gruppe von chronischen entzündlich-rheumatischen Krankheiten, welche mit der Beteiligung des Achsenskeletts einhergehen können, aber nicht müssen (Tabelle 1). Ganz typisch für alle Spondyloarthritis ist der entzündliche Befall der Ansätze von Bändern und Sehnen an Knochen mit oder ohne Befall von Gelenken. Wenn nur die Sehnenansätze und/oder Gelenke der Arme und Beine befallen sind, spricht man von peripherer Spondyloarthritis. Sobald die Ansätze des vorderen Längsbandes der Wirbelkörper, die kleinen Zwischenwirbelgelenke, die Rippenwirbelgelenke oder die ISG mitbefallen sind (Mischbilder sind sehr häufig), spricht man von axialer Spondyloarthritis.



Zur Gruppe der Spondyloarthritis gehören auch Arthritisformen, welche mit der Schuppenflechte (Psoriasisarthritis) oder mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) assoziiert sind oder im Anschluss an einen Infekt des Darmes oder der Harn- und Geschlechtsorgane (Reaktive Arthritis) auftreten (Tabelle 1). Diese Krankheitsbilder überlappen sich häufig. So kann ein Betroffener mit Morbus Bechterew und im Vordergrund stehenden Rückenschmerzen einzelne Hautherde mit Schuppenflechte aufweisen. Wenn die Schuppenflechte im Vordergrund steht und Gelenk- oder Rückenschmerzen begleitend auftreten, würde man eher von einer Psoriasisarthritis sprechen. Bei allen Krankheiten aus der Gruppe der Spondyloarthritis tritt der genetische Marker HLA-B27 gehäuft auf (80 % der Patienten mit M. Bechterew sind HLA-B27 positiv, während dies nur bei 8 % der nicht betroffenen Bevölkerung der Fall ist).

Häufigkeit

Man geht davon aus, dass ca. 1 % der Bevölkerung von axSpA betroffen ist (röntgenologische Form in etwa der Hälfte davon). Die Erkrankung beginnt in der Regel zwischen dem 20. und dem 30. Lebensjahr, bei HLA-B27-positiven Patienten etwas früher als bei HLA-B27-negativen. Bei der röntgenologischen Form sind Männer 2-3-mal häufiger betroffen als Frauen. Die Geschlechterverteilung bei der nicht-röntgenologischen Form ist hingegen 1:1. Das absolute Risiko einer HLA-B27-positiven Person, eine axSpA zu entwickeln, ist ca. 2–10 %. Bei Angehörigen 1. Grades von axSpA-Patienten ist dieses Risiko deutlich höher. Eine Testung von Angehörigen auf das Vorhandensein des HLA-B27-Merkmals ist erst sinnvoll, wenn typische Beschwerden auf das Vorhandensein der Erkrankung hinweisen.

Ursachen

Die genaue Ursache des M. Bechterew ist weiterhin unbekannt. Obwohl bereits 1973 eine Assoziation zwischen der Erkrankung und dem genetischen Merkmal HLA-B27

gefunden wurde, bleibt dessen Rolle bei der Krankheitsentstehung unklar. Da HLA-B27 bei der Präsentation von fremden Eiweißanteilen an unserem Immunsystem beteiligt ist, könnte eine Kreuzreaktion mit körpereigenen Eiweißen zu einem Angriff von Immunzellen auf den eigenen Körper führen (Autoimmunität). Diese Theorie ist zwar sehr attraktiv, konnte jedoch bisher nicht bewiesen werden. Alternative Hypothesen sind eine direkte Aktivierung des Immunsystems durch Anteile von HLA-B27 oder durch dessen Tendenz zur ineffizienten Eiweißfaltung. In diesem Fall würde man eher von einem auto-inflammatorischen als von einem autoimmunen Geschehen sprechen. HLA-B27 erklärt jedoch weniger als ein Drittel der genetischen Veranlagung bei axSpA und weitere Gene sind bei der Entstehung involviert, wobei nur wenige bekannt sind.

Die Entzündungsreaktion ist an der Grenze zwischen Knorpel und Knochen, an Sehnen- und Bänderansätzen sowie an Gelenken lokalisiert (sowohl am Achsenskelett wie auch in der Peripherie). Eine mechanische Überlastung an diesen Stellen in genetisch veranlagten Individuen spielt wahrscheinlich eine Rolle bei der Entstehung der Entzündung. Inwieweit die Entzündung direkt oder indirekt durch überschüssende Reparaturvorgänge zu einer vermehrten Knochenneubildung führt, bleibt unklar. Tatsache ist, dass eine Vielzahl von Botenstoffen (Zytokinen) bei der Erhaltung der Entzündungsreaktion beteiligt sind, insbesondere Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF) oder Interleukin-17 (IL-17), welche auch therapeutisch angegangen werden können.

Beschwerden und Befunde am Bewegungsapparat

Die **Rückenschmerzen** bei M. Bechterew sind im Bereich der unteren Wirbelsäule und im Beckenbereich lokalisiert, können aber jeden Teil der Wirbelsäule umfassen. Sie haben in der Regel einen sogenannten entzündlichen Charakter (Tabelle 2): langsamer Beginn vor dem 45. Lebensjahr und Dauer > 3 Monaten, Morgensteifigkeit <30 Minuten, Besserung nach Bewegung, aber nicht in Ruhe, Aufwachen in der Nacht



Abbildung 1. Laterale Ansicht einer Lendenwirbelsäule im Röntgenbild. Überbrückende knöcherne Syndesmophyten bei einem Patienten mit axSpA (rechts).

wegen Rückenschmerzen mit Besserung nach Aufstehen, sowie alternierende Gesässschmerzen (zusammengefasst in Tabelle 2). Mindestens zwei Kriterien müssen vorhanden sein, um den Verdacht auf die Erkrankung zu lenken. Von einem «entzündlichen Rückenschmerz» spricht man aber erst bei ≥ 4 Kriterien. Allerdings muss auch erwähnt werden, dass etwa 20 % der axSpA-Patienten keine entzündliche Rückenschmerzen, sondern belastungsabhängige, gegen den Abend zunehmende Beschwerden haben. In einer starken Schub-situation ist die Abgrenzung zwischen entzündlichen und mechanischen Rückenschmerzen schwierig. Erschwert wird die Situation dadurch, dass auch andere Störungen mit «entzündlichen Rückenschmerzen» einhergehen können (z. B. segmentale Instabilität der Wirbelsäule, Infektion, Tumor, etc.). Während auf Röntgenbildern nur der bereits durch die Entzündung im Verlauf der Erkrankung verursachte Schaden an den ISG und der Wirbelsäule und die darauffolgende Knochenneubildung (im Extremfall überbrückende Knochenstangen [sogenannte Syndesmophyten] zwischen den einzelnen Wirbelkörpern) sichtbar ist (Abbildung 1), erlaubt die Magnetresonanztomographie eine direkte Visualisierung der Entzündung von Beginn an. Aus diesem Grund ist die

Tabelle 2.
Charakteristik von «entzündlichen» Rückenschmerzen

- Beginn vor dem 45. Lebensjahr
- Dauer > 3 Monate
- Langsamer, schleichender Beginn
- Morgensteifigkeit im unteren Rückenbereich > 30 Minuten
- Besserung nach Bewegung
- Keine Besserung in Ruhe
- Aufwachen wegen Rückenschmerzen in der 2. Nachthälfte mit Besserung nach Aufstehen
- Alternierende Gesässschmerzen

Wie ist es Ihnen in den letzten 7 Tagen ergangen?

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten das Kästchen ausmalen/ankreuzen, das am besten auf Sie zutrifft. Auch wenn die Beschwerden geschwankt haben, entscheiden Sie sich bitte für eine Antwort als Angabe für die durchschnittliche Stärke der Beschwerden.

1 Wie würden Sie Ihre allgemeine Müdigkeit und Erschöpfung durchschnittlich in den letzten 7 Tagen beschreiben?											
keine Müdigkeit/ Erschöpfung	<input type="checkbox"/>	sehr starke Müdigkeit/ Erschöpfung									
2 Wie stark waren Ihre Schmerzen in Nacken, Rücken oder Hüfte durchschnittlich in den letzten 7 Tagen?											
keine Schmerzen	<input type="checkbox"/>	sehr starke Schmerzen									
3 Wie stark waren Ihre Schmerzen oder Schwellungen in anderen Gelenken durchschnittlich in den letzten 7 Tagen?											
keine Schmerzen	<input type="checkbox"/>	sehr starke Schmerzen									
4 Wie unangenehm waren für Sie besonders berührungs- oder druckempfindliche Körperstellen durchschnittlich in den letzten 7 Tagen?											
gar nicht	<input type="checkbox"/>	sehr stark									
5 Wie ausgeprägt war Ihre Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen durchschnittlich in den letzten 7 Tagen?											
gar nicht	<input type="checkbox"/>	sehr stark									
6 Wie lange dauert diese Morgensteifigkeit im Allgemeinen durchschnittlich in den letzten 7 Tagen?											
keine Morgensteifigkeit	<input type="checkbox"/>	mehr als 2 Stunden									
					1 Stunde						

Abbildung 3. BASDAI-Fragebogen, welcher die subjektive Krankheitsaktivität erfasst.

MRI-Untersuchung für die Frühdiagnose unerlässlich geworden. Ein grosser Vorteil des MRI ist die fehlende Strahlenbelastung. Erwähnt werden sollte jedoch, dass nicht immer eine eindeutige Korrelation zwischen der sichtbaren Entzündung im MRI und den angegebenen Beschwerden möglich ist. Das Mass an späterer Verknöcherung steht in eindeutigem Zusammenhang mit der Höhe der Krankheitsaktivität. Wie diese bestimmt wird, wird weiter unten beschrieben. Betroffene, welche bereits Syndesmophyten aufweisen, haben ein höheres Risiko einer weiteren Verknöcherung (Abbildung 2). Zudem zeigen Männer eine stärkere Verknöcherung an der Wirbelsäule als Frauen. Auch ein Zusammenhang zwischen Rauchen und Verknöcherung konnte in einzelnen Studien gezeigt werden.

Die Zunahme der Verknöcherung erfolgt nicht linear beim einzelnen Patienten, sondern in Schüben und kann auch 40 Jahre nach Krankheitsbeginn stattfinden. Eine vollständige Versteifung der Wirbelsäule ist eher selten und wird Bambusstabwirbelsäule genannt.

Etwa ein Drittel der Patienten hat neben Rückenschmerzen auch einen Befall der peripheren Gelenke, welche geschwollen und schmerzhaft sind (**Arthritis**) (Tabelle 3 und 4). Am häufigsten sind dabei die grösseren Gelenke an den Beinen betroffen. Der Befall von Sehnen, Bändern, Gelenkkapseln am Ansatzort am Knochen wird **Enthesitis** genannt. Diese kann an vielen Orten vorkommen, typischerweise jedoch im Bereich der Brustwand, am Beckenkamm und vor allem an der Ferse. Eine **Daktylitis** umschreibt eine Entzündung eines gesamten Fingers oder einer Zehe und ist durch eine Entzündung der Gelenke, Sehnenscheiden, Sehnen-/Gelenkkapsel-Ansätze und der gesamten Weichteile bedingt. Während eine Enthesitis im

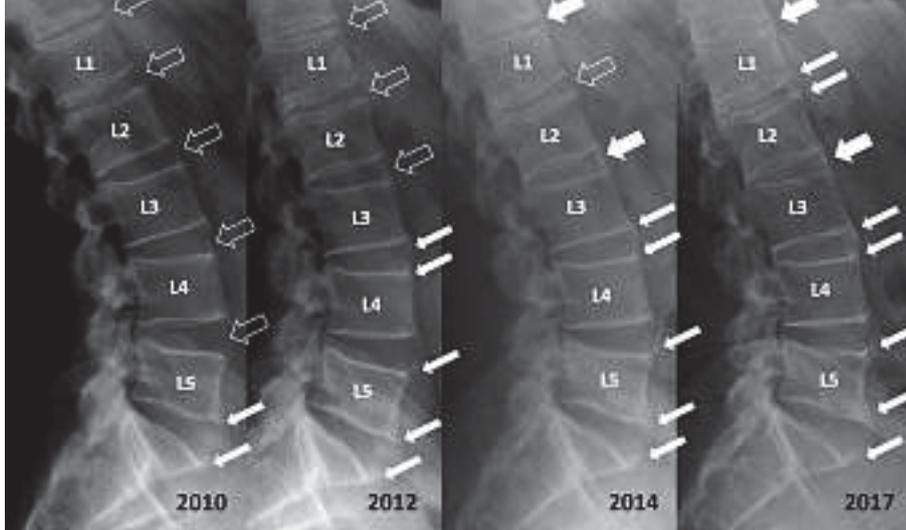


Abbildung 2. Wiederholte laterale Ansicht einer Lendenwirbelsäule im Röntgenbild bei einem Patienten mit axialer Spondyloarthritis über einen Zeitraum von sieben Jahren mit Nachweis einer zunehmenden überbrückenden Verknöcherung im vorderen Bereich.

L1-L5 bezeichnen die einzelnen Lendenwirbel; offene Pfeile: noch keine Verknöcherung; feine weisse Pfeile: beginnende Verknöcherung an einer Ecke; dicke weisse Pfeile: überbrückende Verknöcherung

Rahmen einer Spondyloarthritis manchmal schwer von einer häufig überbelastungsbedingten Sehnenansatzreizung (Enthesiopathie) zu unterscheiden ist, bleibt eine Daktylitis typisch für die meisten Erkrankungen aus der Gruppe der Spondyloarthritiden. Wenige andere Krankheitsbilder führen zu ähnlichen Beschwerden.

Es zeigt sich ein gewisser Unterschied zwischen Männern und Frauen, was die Manifestationen am Bewegungsapparat betrifft: Frauen haben häufiger einen peripheren Befall mit Enthesitis und Arthritis, während Männer häufiger einen schwereren Befall der Wirbelsäule haben. Letzteres lässt sich sowohl mittels MRI (Häufigkeit wie auch Ausmass der Befunde an ISG und Wirbelsäule) als auch anhand der zunehmenden Verknöcherung auf den Röntgenbildern der ISG und der Wirbelsäule nachweisen. Dementsprechend entwickeln auch weniger Frauen eine röntgenologische Form der axSpA. Auch zeigen Männer häufiger eine Erhöhung der Entzündungszeichen im Blut (C-reaktives Protein (CRP) oder Blutsenkungsreaktion). Diese Werte sind, falls erhöht, im Durchschnitt höher bei Männern als bei Frauen. Insgesamt zeigen jedoch nur die Hälfte der Betroffenen überhaupt erhöhte Entzündungswerte im Blut. Bei der nicht-röntgenologischen Form sind es nur ein Drittel der Patienten. Obwohl Männer eine höhere, mittels MRI oder CRP-Werten objektivierbare, Entzündung haben, ist die Krankheitslast aufgrund der Gesamtbeschwerden bei Männern und Frauen gleich gross.

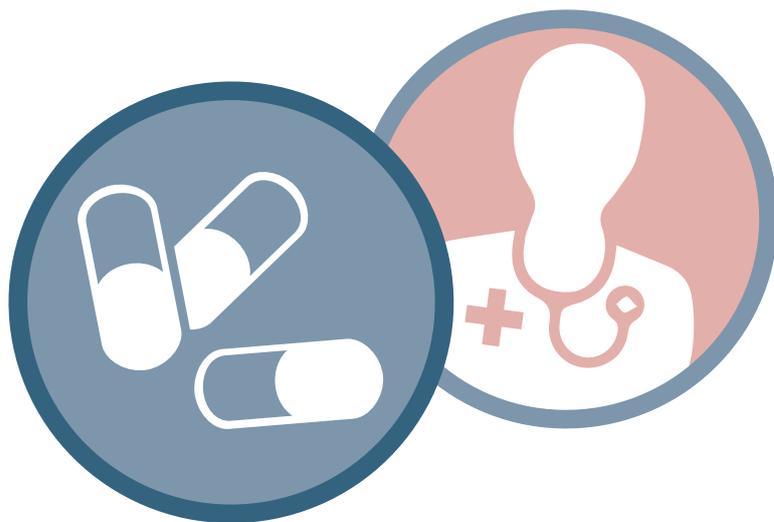
Die **Gesamtaktivität der Erkrankung** lässt sich mittels eines kurzen Patientenfragebogens erfragen (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, abgekürzt BASDAI), welcher jeweils auf einer Skala von 0 bis 10 das Ausmass der Müdigkeit, der Rückenschmerzen, der schmerzhaften Gelenke und Sehnenansatzstellen und die Dauer und Intensität der Morgensteifigkeit ermittelt (Abbildung 3). Der CRP-Wert im Blut ist zusammen mit einzelnen BASDAI-Fragen im neueren Aktivitätsparameter ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) integriert. Letzterer scheint die Gesamtaktivität wie auch das Ansprechen auf die Behandlung besser zu repräsentieren und erlaubt eine gezieltere Anpassung der Behandlung (siehe weiter unten).

Tabelle 3. Medizinische Begriffe, welche die Befunde am Bewegungsapparat bei M. Bechterew bezeichnen (alphabetisch geordnet).

- **Arthritis:** Gelenkentzündung
- **Daktylitis:** Wurstfinger, Wurstzehe (Die Entzündung umfasst die Gelenke, Sehnscheiden, Sehnenansätze)
- **Enthesitis:** Entzündung von Sehnen und Bändern im Bereich ihres Ansatzes am Knochen
- **Iliosakralgelenkarthritis = Sakroiliitis:** Entzündung der Kreuz-Darmbein-Gelenke
- **Osteitis:** Knochenentzündung (am Ort, wo Sehnen/Bänder ansetzen)
- **Spondylitis:** Wirbelkörperentzündung
- **Spondyloarthritis:** Im engsten Sinn, Entzündung der kleinen Wirbelgelenke an der Wirbelsäule. Bezeichnet jedoch auch die gesamte Krankheitsgruppe.
- **Spondylodiszitis:** Entzündung der Bandscheibe und der angrenzenden Wirbelkörper
- **Syndesmophyten:** Auf Röntgenbildern sichtbare Knochenspannen um die Wirbelsäule auf Höhe der Zwischenwirbelräume
- **Tendovaginitis:** Sehnscheidenentzündung

Das Wortteil «Spondylo-» bezeichnet die Wirbelsäule. Die Endung «-itis» bezeichnet eine Entzündung und wird vor allem bei entzündlich-rheumatischen Erkrankung gebraucht, um eine Unterscheidung zu den rein mechanisch bedingten Überlastungsproblemen am Bewegungsapparat zu erlauben (z. B. Enthesiopathie würde die rein belastungsbedingte Sehnenansatzreizung bezeichnen). Die frühere Bezeichnung der M. Bechterew als seronegative Spondyloarthropathie sollte aus diesem Grund zugunsten der Spondyloarthritis fallen gelassen werden, damit die Entzündung betont wird.

Die Krankheitsaktivität wird bei einem ASDAS-Wert $>3,5$ als sehr hoch erachtet. ASDAS-Werte zwischen 2,1 und 3,5 bezeichnen eine hohe Krankheitsaktivität und zwischen



1,3 und 2,1 eine tiefe Krankheitsaktivität. Bei einem ASDAS-Wert unter 1,3 ist die Krankheit inaktiv. Zur Evaluierung des Gesamteffektes der Erkrankung auf die Lebensqualität und die Funktionsfähigkeit (nicht nur körperliche Funktionen, sondern auch Einfluss von emotionalen und sozialen Problemen) wurde von einer internationalen Arbeitsgruppe ein Gesundheitsindex entwickelt, welcher 17 Fragen enthält. Angesichts der Wichtigkeit dieses Fragebogens wurde der Antrag auf seine Aufnahme in die Fragestellungen des schweizerischen SCQM-Registers gestellt.

Beschwerden und Befunde an anderen Organen (sogenannte extra-artikuläre Manifestationen)

Ein Befall der Augen im Sinne einer Regenbogenhautentzündung (Uveitis) ist bei etwa einem Fünftel der Betroffenen

Tabelle 4.
Häufigkeit von verschiedenen Manifestationen bei axSpA-Patienten im schweizerischen SCQM-Register (Prozentangaben seit Erkrankungsbeginn).

Manifestation	%
• Entzündlicher Rückenschmerz	92
• Periphere Arthritis	31
• Enthesitis	67
• Daktylitis	4
• Regenbogenhautentzündung (Uveitis)	23
• Schuppenflechte an der Haut (Psoriasis)	11
• Entzündlicher Darmbefall	9
• Angehörige 1. Grades mit Spondyloarthritis	36
• HLA-B27-Positivität	80

im Verlauf der Erkrankung zu verzeichnen. Diese tritt in der Regel akut und einseitig auf und ist von limitierter Dauer, betrifft aber im Verlauf alternierend beide Augen. Eine Schuppenflechte an der Haut sowie ein entzündlicher Befall des Darms sind seltenere Manifestationen (Tabelle 4). Viel seltener ist ein entzündlicher Befall des Herzens.

Komplikationen

Als Folge der Entzündung kann es zu einem vermehrten Knochenumbau und zu einem verfrühten Knochen-schwund (**Osteoporose**) kommen. Knochenbrüche an der Wirbelsäule sind eine äusserst gefürchtete Komplikation im Spätstadium der Erkrankung. Zudem gelten der M. Bechterew wie auch andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen als zusätzlicher Risikofaktor für Herz-Kreislauf-erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall). Deshalb sollten weitere Risikofaktoren wie erhöhte Cholesterinwerte oder Rauchen konsequent angegangen werden. Dies erscheint umso wichtiger, als axSpA-Betroffene häufiger übergewichtig sind, wie es eine Analyse des SCQM-Registers im Vergleich zur schweizerischen Gesamtbevölkerung gezeigt hat. Durch die chronischen Schmerzen besteht zudem die Gefahr der Entwicklung einer Schmerzausweitung im Sinne einer Fibromyalgie wie auch einer Depression. Patienten mit axSpA und einer begleitenden Fibromyalgie sprechen schlechter auf eine medikamentöse Behandlung an (siehe unten).

Komplikationen können auch entstehen, wenn allfällige Nebenwirkungen der zur Verfügung stehenden Medikamente zur Behandlung der axSpA nicht rasch erkannt werden. Hier steht die gute Zusammenarbeit zwischen Rheumatologe und Hausarzt im Vordergrund.

Diagnosestellung

Wie bei anderen rheumatischen Erkrankungen gibt es auch bei den Spondyloarthritis keine Diagnosekriterien. Die



Kombination aus angegebenen Beschwerden sowie erhobenen Befunden in der klinischen Untersuchung (am Bewegungsapparat und extra-artikulär), in der Bildgebung (Röntgen und MRI) und in den Laboruntersuchungen (CRP, HLA-B27), wie auch die Erfahrung des Rheumatologen erlaubt die Diagnosestellung. Auch die Negativität eines Befundes (z. B. HLA-B27) wird in den diagnostischen Überlegungen berücksichtigt. Vor der MRI-Ära hat es im Durchschnitt über zehn Jahre gebraucht, bis eine ankylosierende Spondylitis diagnostiziert werden konnte. Inzwischen ist die diagnostische Verzögerung zwar auf sechs Jahre zurückgegangen – dies ist allerdings immer noch viel zu lang. Neuere Untersuchungen bestätigen diese Latenz, wobei im Unterschied zum Durchschnitt der Median (Zentralwert) tiefer liegt. Im schweizerischen Register ist die diagnostische Verzögerung im Durchschnitt sechs Jahre bei der röntgenologischen Form und fünf Jahre bei der nicht-röntgenologischen Form. Die entsprechenden Werte für den Median sind vier und zwei Jahre. Bei Frauen wird im Durchschnitt die Diagnose ein Jahr später gestellt als bei Männern.

Der Rückgang der diagnostischen Latenz ist auf folgende Faktoren zurückzuführen: 1) Einführung des MRI als Bildgebungsverfahren, 2) Bemühungen, die Erkrankung in der Bevölkerung und bei ärztlichen Grundversorgern besser bekannt zu machen. In der Schweiz hat der von der SVMB zur Verfügung gestellte Online-Test sicher auch dazu beigetragen. Die internationale Gesellschaft zur Untersuchung der Spondyloarthritiden (ASAS) hat zudem neue Klassifikationskriterien für axiale und periphere SpA entwickelt, damit in Studien homogenere Patientengruppen untersucht werden können. Zudem wurden Empfehlungen erarbeitet, welche Hausärzten erlauben sollten, bei Verdacht auf axSpA die Patienten rasch einem Rheumatologen zuzuweisen. Diese stipulieren, dass Patienten mit chronischen Rückenschmerzen seit mehr

als drei Monaten und einem Krankheitsbeginn vor dem 45. Lebensjahr weiterverwiesen werden sollten, wenn sie mindestens eines der folgenden zusätzlichen Kriterien erfüllen. Dazu gehören: entzündlicher Charakter des Rückenschmerzes; HLA-B27-Positivität; ISG-Arthritis in der Bildgebung (wenn bereits durchgeführt); periphere Beschwerden (Arthritis, Enthesitis oder Daktylitis); andere Manifestationen (Uveitis, Psoriasis oder entzündliche Darmerkrankung); Angehörige 1. Grades mit SpA; erhöhte CRP-Werte; gutes Ansprechen auf nicht-steroidale Antirheumatika. In einer solchen Situation wird etwa ein Drittel der zugewiesenen Patienten auch tatsächlich die Diagnose einer axSpA durch den Rheumatologen erhalten. Auf die Klassifikationskriterien für axSpA wird hier nicht näher eingegangen, da diese, wie erwähnt, bei bereits diagnostizierten Patienten für den Einschluss in klinische Studien entwickelt wurden und nicht als Diagnosekriterien missbraucht werden sollten.

Es gilt auch darauf hinzuweisen, dass sowohl Röntgen- als auch MRI-Bilder schwierig zu interpretieren sind, da sie eine grosse Erfahrung des Röntgenspezialisten und auch des Rheumatologen voraussetzen. Vor allem dürfen die Befunde der Bildgebung nicht allein, sondern nur im Kontext der klinischen Befunde interpretiert werden. Ein positives MRI erlaubt allein nicht die Diagnose einer axSpA, denn diskrete Befunde einer Entzündung lassen sich auch als Folge mechanischer Reizung bei Gesunden, Sportlern und schwangeren Frauen nachweisen. Vielmehr sollte nicht nur die Entzündung, sondern auch der entstandene Schaden (z. B. Usuren) auf MRI-Bildern evaluiert werden; entsprechende Richtlinien sind in Erarbeitung. Inwieweit auch die Computertomographie mit reduzierter Strahlenbelastung (low-dose CT) eine zunehmende Rolle bei der Evaluation der zunehmenden Verknöcherung an der Wirbelsäule im Vergleich zum konventionellen Röntgen einnehmen wird, wird sich zeigen.

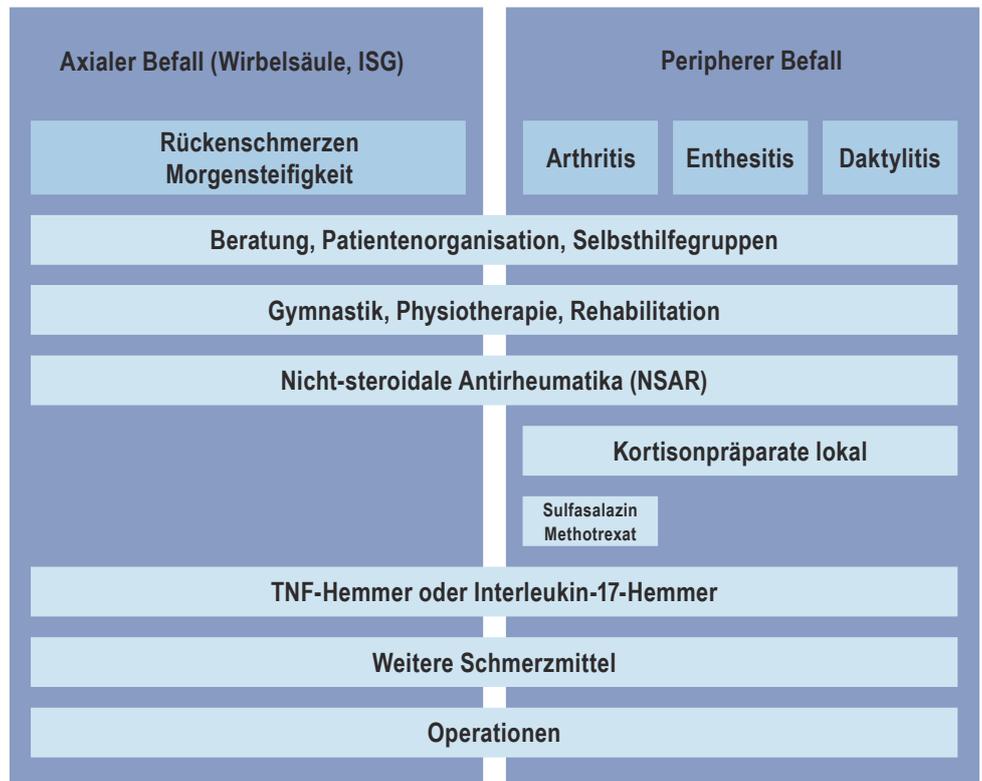


Abbildung 4. Internationale Behandlungsempfehlungen bei AxSpA

Behandlungsoptionen

Internationale Empfehlungen zur Behandlung von axSpA wurden 2016 aktualisiert und beinhalten nicht-medikamentöse Massnahmen (Beratung, Bewegungstherapie, Rehabilitation) und Medikamente (Abbildung 4). Ziel der Behandlung ist die Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies wird durch Kontrolle von Beschwerden und Entzündung, Verhinderung der Verknöcherung und Normalisierung der Funktionsfähigkeit erreicht.

Die ausführliche **Beratung** über Krankheit, Auswirkungen, Behandlung und Prognose wird sowohl von den behandelnden Ärzten als auch von der Patientenorganisation SVMB wahrgenommen. Die **Gymnastik** steht im Vordergrund der nicht-medikamentösen Massnahmen und kann nach Instruktion entweder im Alleingang oder im Rahmen einer Gruppentherapie an Land oder im Wasser durchgeführt werden. Bewährt haben sich die von der SVMB in der ganzen Schweiz organisierten Gymnastikkurse zur Verbesserung der Beweglichkeit und Reduktion von Schmerzen. Während in den Kursen bisher der Fokus auf Beweglichkeit und Kraft gesetzt wurde, sind aktuell Bestrebungen im Gang, zusätzliche Fitness-Dimensionen aufzunehmen. Dies ist Folge einer in der Schweiz erfolgreich durchgeführten Bewegungsstudie. So sollen auch Ausdauer und Neuromotorik trainiert werden. Auch soll vermehrt ein individuelles Coaching zu mehr selbstständigem Training in der empfohlenen Dosierung erfolgen. Je nach klinischer Situation wird auch Physiotherapie im Einzeltraining eingesetzt. Angesichts der Tatsache, dass die Verknöcherungen an der Wirbelsäule an Orten starker Beanspruchung auftreten und Patienten mit erheblichen körperlichen Belastungen im Beruf einen schwereren Verlauf und eine verstärkte Verknöcherung aufweisen, war die Befürchtung aufgekommen, dass Gymnastik allenfalls kontraproduktiv sein könnte. Dies

würde jedoch in einem frappanten Gegensatz zur subjektiven Meinung der Bechterew-Patienten sein, welche den positiven Effekt bestätigen. Neue Daten aus dem schweizerischen SCQM-Register geben klare Entwarnung: Bewegung ist nicht mit einer verstärkten Verknöcherung assoziiert! Im Gegenteil, Subanalysen weisen auf die Möglichkeit einer Verhinderung der Verknöcherung hin, die jedoch in einer genaueren Studie, welche die Art der Bewegung und den Beruf miteinbezieht, bestätigt werden muss.

Neben den bekannten Risiken von **Rauchen** ist bei axSpA ein Zusammenhang zwischen Rauchen und erhöhter Krankheitsaktivität, Verknöcherung und schlechterem Ansprechen auf die Behandlung gezeigt worden, so dass Raucher unterstützt werden sollten, dies aufzugeben.

Bezüglich der medikamentösen Therapie ist bei Rückenschmerzen und Steifigkeit eine Behandlung mit sogenannten **nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR)** weiterhin Therapie der ersten Wahl. Dabei handelt es sich um Schmerzmittel, welche kein Kortison enthalten, eine anti-entzündliche Komponente haben und bei axSpA in der Regel gut wirken. Die Behandlung kann entweder bei Bedarf oder auch kontinuierlich durchgeführt werden. Wenn die Beschwerden dies erfordern, kann die NSAR-Behandlung in der maximal erlaubten und tolerierten Dosierung erfolgen. Vorteile und potentielle Nebenwirkungen (Niere, Leber, kardiovaskuläres Risiko) sollten dabei berücksichtigt werden. Angesichts der Tatsache, dass das Ansprechen auf die zur Verfügung stehenden NSAR-Präparate sehr unterschiedlich ist, sollte bei ungenügendem Ansprechen nach 2 bis 4 Wochen ein Wechsel des Präparats erfolgen. In der Regel wird ein langwirksames Präparat vorzugsweise am Abend eingenommen. Eine Studie hatte gezeigt, dass die kontinuierliche Einnahme eines NSAR im Vergleich zu einer Einnahme bei Bedarf bezüglich Hemmung der



Verknöcherung Vorteile bringen kann. Eine jüngere Studie konnte dies jedoch nicht bestätigen. So wird eine regelmäßige NSAR-Einnahme nur empfohlen, wenn andernfalls Beschwerden bestehen würden. Gute Studien zu komplementärmedizinischen Massnahmen gibt es leider nicht. Einzelne Patienten berichten über gute Erfahrungen.

Wenn trotz Behandlung mit NSAR weiterhin Rückenschmerzen und eine hohe Krankheitsaktivität (ASDAS >2,1) bestehen, ist mit dem Rheumatologen eine Therapie-Eskalation mit **Biologika** zu diskutieren. Diese biotechnologisch hergestellten Präparate hemmen die Wirkung von einzelnen entzündlichen Botenstoffen. Zurzeit sind zwei unterschiedliche Medikamentenklassen erhältlich, welche entweder den Tumor-Nekrose-Faktor alpha oder Interleukin-17 (IL-17) blockieren, und direkt auf die Entzündung wirken. Sie werden entsprechend TNF-Hemmer und IL-17-Hemmer genannt. Das Ansprechen auf die fünf verschiedenen TNF-Hemmer (und Nachahmerprodukte) ist sehr ähnlich, so dass bei der Entscheidungsfindung für das Präparat A oder B eher andere Faktoren wichtig sind: gewünschte Applikationsart (subkutane Spritze oder Infusion), Länge der Applikationsintervalle (wöchentlich, alle 2 oder 4 Wochen oder alle 8 Wochen). Es gibt ein paar Ausnahmen, welche vor allem die extra-artikulären Manifestationen betreffen. Auch sollten die bestehenden Preisunterschiede berücksichtigt werden. Da inzwischen über 15 Jahre Erfahrung mit TNF-Hemmern vorliegen, werden diese noch im Vergleich zur IL-17 Hemmung als Therapie-Einstieg bevorzugt. Bei ungenügendem Ansprechen auf ein Präparat (Primärversagen) oder Wirkungsverlust im Verlauf (Sekundärversagen), kann auf ein Präparat der gleichen Klasse gewechselt oder ein Klassenwechsel vollzogen werden. Zwar haben die Biologika die Behandlung der axSpA revolutioniert, es gibt jedoch Patienten, bei welchen

die Krankheitsaktivität auch darunter ungenügend kontrolliert werden kann. Rauchen, Übergewicht oder gleichzeitige Fibromyalgie sind Faktoren, welche das Ansprechen nachweislich einschränken. Patienten mit hoher Entzündungsaktivität im MRI und/oder ein erhöhtes CRP im Blut sprechen in der Regel besser an. Inwieweit dies auch die Tatsache erklärt, dass Männer im Durchschnitt besser auf die Behandlung ansprechen als Frauen, bleibt unklar.

Biologika werden bei axSpA auch zur Behandlung von peripheren Symptomen (Arthritis, Enthesitis, Daktylitis) erfolgreich eingesetzt (Abbildung 4). Stehen die Rückenschmerzen nicht im Vordergrund (oder sind unter NSAR gut kontrolliert) und besteht gleichzeitig eine Entzündung von Gelenken, gelangen vor Biologika konventionelle Basistherapeutika wie Sulfasalazin oder Methotrexat zum Einsatz. Darunter sind regelmässige Laborkontrollen zur Bestätigung der Verträglichkeit und Früherfassung allfälliger Nebenwirkungen nötig. Beide Medikamente wirken bei Arthritis, jedoch nicht bei Enthesitis oder Daktylitis. Auch eine lokale Kortisonspritze ist bei peripherem Gelenkbefall oder ISG-Arthritis möglich. Kortisonpräparate als Tablette werden hingegen in der Regel bei axSpA nicht empfohlen, da zu hohe Dosen nötig wären.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen von Biologika steht das erhöhte Risiko von Infektionen im Vordergrund, da diese im deregulierten Immunsystem angreifen (Immunsuppression). Aus diesem Grund sind vor Beginn der Behandlung chronische Infektionen auszuschliessen (latente Tuberkulose, Hepatitis B/C- und HIV-Infektionen). Zudem muss bei Auftreten von Fieber, Infektzeichen oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes die Behandlung pausiert und ein Arzt aufgesucht werden. Eine Impfung gegen eine Lungenentzündung mit Pneumokokken vor Therapiebeginn sowie eine jährliche Grippeimpfung werden



empfohlen. Impfungen mit Lebendimpfstoffen (z. B. gegen Gelbfieber bei Reisen in gewissen Ländern) sind unter einer Immunsuppression nicht erlaubt. Es wird laufend untersucht, inwieweit eine Behandlung mit Biologika das Risiko einer späteren Krebsentwicklung erhöhen könnte. Die bisherigen Resultate sind beruhigend. Eine jährliche Hautuntersuchung durch den Dermatologen kann unter Immunsuppression empfohlen werden.

Insgesamt scheint eine ausführliche Beratung hinsichtlich Wirkmechanismus, Vorsichtsmassnahmen, Nebenwirkungsprofil (inkl. allergische Reaktionen), Verfahrensweise bei Nebenwirkungen und Empfehlungen für Reisen besonders wichtig. Dies sollte vor Therapiebeginn erfolgen. Zu diesem Zeitpunkt wird in der Regel auch eine Instruktion zur subkutanen Selbstapplikation des Medikamentes durchgeführt.

Obwohl TNF-Hemmer seit über einem Jahrzehnt auf dem Markt sind und die positive Wirkung auf den Schmerz durch Rückgang der Entzündung klar belegt ist, war es bisher nicht gelungen, eine Hemmung der Verknöcherung im Bereich der Wirbelsäule durch Gabe dieser Präparate eindeutig nachzuweisen. Schweizer Forscher konnten 2017 zeigen, dass TNF-Hemmer tatsächlich die zunehmende Verknöcherung an der Wirbelsäule verlangsamen können. Sie haben die Daten des SCQM-Registers analysiert, bei dem sich Patienten beteiligen, welche mit oder ohne TNF-Hemmer behandelt werden. Berücksichtigt wurden viele Faktoren, von denen man ebenfalls annehmen konnte, dass sie die Verknöcherung beeinflussen: die Krankheitsaktivität vor Therapie-Entscheid und auch im Verlauf; das Geschlecht; die Krankheitsdauer; das Mass an Verknöcherung zu Beginn; Rauchen; Bewegung; Gewicht (bzw. Body-Mass-Index); HLA-B27; Vorhandensein einer peripheren Arthritis; Behandlung mit NSAR. Die Resultate zeigen, dass eine Behandlung mit TNF-Hemmern über mindestens zwei Jahre durchgeführt werden muss, damit ein Effekt auf die

Verknöcherung gesehen werden kann. Dann ist der positive Effekt auf die Verlangsamung der Verknöcherung aber eindeutig und nimmt mit einer fortgeführten kontinuierlichen Behandlung weiter zu. Die Studie zeigt auch, dass der Effekt einer TNF-Blockade auf die Verknöcherung über eine Reduktion der Krankheitsaktivität, gemessen am ASDAS, erfolgt. Bei einem Rückgang der Krankheitsaktivität auf einen ASDAS $<1,3$ wurde keine weitere Verknöcherung mehr festgestellt. Dieser Wert ist auch unter TNF-Hemmer-Behandlung nicht immer zu erreichen. Inwieweit IL-17-Hemmer ebenfalls die Verknöcherung hemmen, ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Die Schweizerische SCQM-axSpA-Kohorte (Swiss-Clinical-Quality-Management-Programm)

Im Jahr 2005 wurde im Rahmen des Swiss-Clinical-Quality-Management-Programms (SCQM) eine Kohorte mit axSpA Patienten initiiert, welche jährlich kontrolliert werden. Inzwischen sind über 4000 Patienten eingeschlossen worden. Primär wird durch die Sammlung der Daten (Angaben zur Charakteristik der Erkrankung, Aktivität, Funktion, Beweglichkeit, Lebensqualität, zu sozioökonomischen Gesichtspunkten) eine individuelle Beratung und Anpassung der Therapie angestrebt. Angesichts der Tatsache, dass vieles bei dieser Erkrankung noch unbekannt ist, erlaubt die Datenerhebung aber auch Forschung auf hohem Niveau, wie bereits hier mehrfach erwähnt wurde. Der Einschluss der Patienten erfolgt über ihren Rheumatologen. Alle Rheumaabteilungen der diversen Spitäler und Rehabilitationskliniken wie auch 170 Rheumatologen in eigener Praxis beteiligen sich an diesem grossartigen Projekt. Da die Patienten vor der jeweiligen Konsultation bei ihrem Rheumatologen ihre Angaben bezüglich Schmerz und Funktion eingeben können, liegen die Werte, welche eine Anpassung der Behandlung erlauben, bereits vor. Der Arzt ergänzt diese Angaben mit den Befunden der klinischen

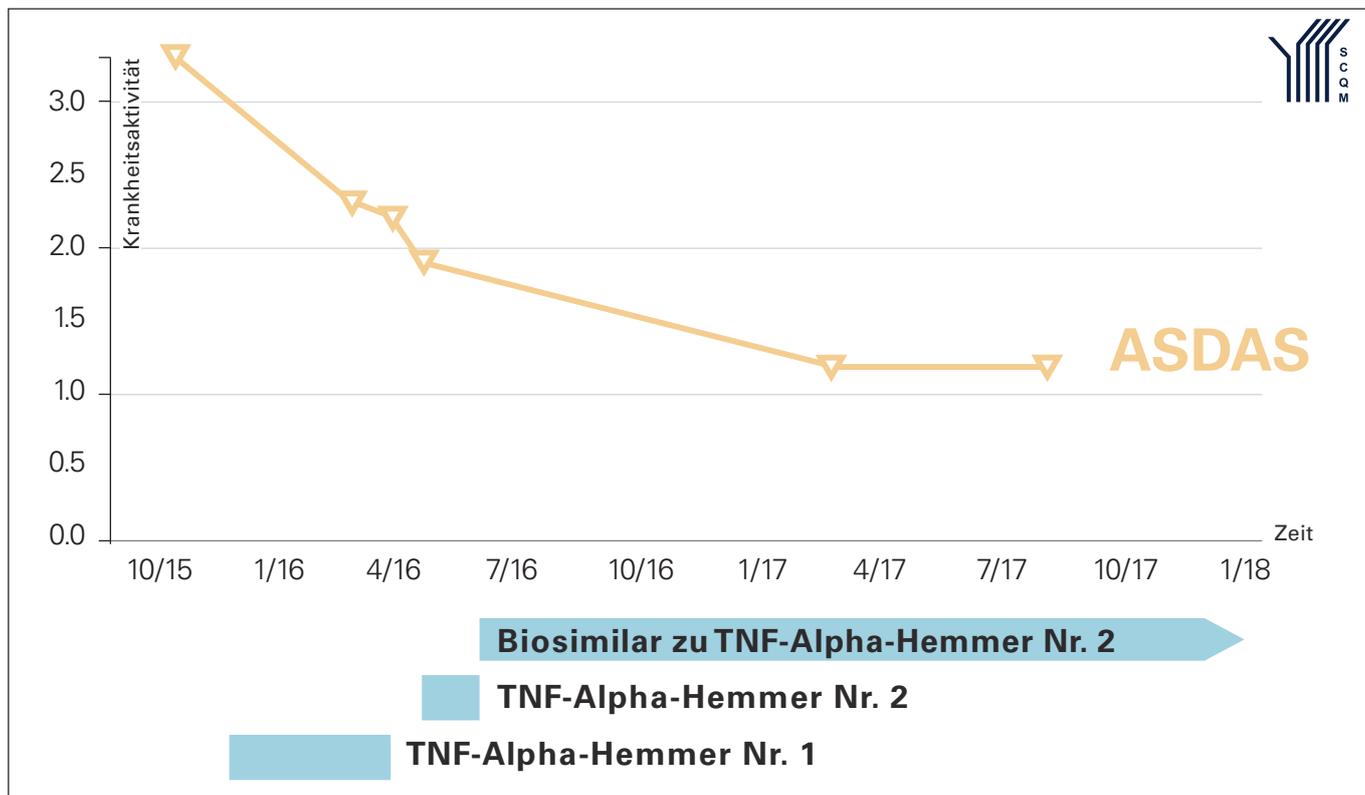


Abbildung 5. Verlauf der individuellen Krankheitsaktivität im SCQM-Register Der Krankheitsaktivitätsparameter ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) ist hier zwischen Oktober 2015 und Oktober 2017 bei einer 1990 geborenen Patientin mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis aufgeführt. Bei ungenügendem Ansprechen auf NSAR wurde im Oktober 2015 eine Behandlung mit dem TNF-Alpha-Hemmer Nr. 1 begonnen. Die Behandlung wurde im April 2016 auf den TNF-Alpha-Hemmer Nr. 2 gewechselt, da der ASDAS-Wert nicht unter 2,1 gesunken war. Unter dem Biosimilar von TNF-Alpha-Hemmer Nr. 2 (Wechsel aus Kostengründen) besteht nun wiederholt ein ASDAS-Wert <1,3, was einer inaktiven Erkrankung entspricht.

Untersuchung und dem CRP-Wert. Zudem erlaubt die zusätzliche Eingabe der Krankheitsaktivität über eine Web-App eine Verfolgung des Verlaufs auch zwischen den einzelnen Konsultationen. Dies verbessert zusätzlich die Kommunikation zwischen Arzt und Patient. In Abbildung 5 ist der im SCQM dokumentierte Krankheitsverlauf einer AxSpA-Patientin und die Anpassung der Behandlung aufgrund des gemessenen Aktivitätsparameters ASDAS visualisiert. Die SVMB hat von Beginn an die SCQM-Kohorte nicht nur ideell, sondern via die Schweizerische Bechterew-Stiftung auch finanziell grosszügig unterstützt.

Ausblick

Die hier aufgezeichneten Errungenschaften der letzten Jahre weisen aber auch unmissverständlich auf die grossen Lücken hin, welche weiterhin in unserem Verständnis des Morbus Bechterew bestehen. Bessere Aufschlüsse über die Entstehung und die Genetik der Erkrankung sind in den nächsten Jahren zu erwarten. Auch die bestehenden Klassifikationskriterien werden verfeinert werden müssen, da sie bisher nicht von allen Beteiligten weltweit angenommen wurden. Zum Beispiel ist den US-amerikanischen Patienten mit einer nicht-röntgenologischen Form der axSpA eine Behandlung mit Biologika weiterhin verwehrt. Auch darf nicht vergessen werden, dass trotz aller Therapiefortschritte nicht alle Patienten auf die Behandlung gleich gut ansprechen. Eine Fülle von weiteren Medikamenten sind in der Pipeline; einzelne davon sogar kurz vor der Zulassung bei axSpA. So ist mit weiteren Inhibitoren von Interleukin-17 zu rechnen. Die guten Resultate eines ersten Hemmers von Interleukin-23 konnten zwar nicht bestätigt werden, aber weitere Inhibitoren dieses Moleküls werden

getestet. Es gibt auch erste Resultate für die Wirkung von Januskinase-Inhibitoren bei axSpA. Diese hemmen gezielt verschiedene entzündliche Botenstoffe und haben im Vergleich zu den Biologika den Vorteil, dass sie als Tablette erhältlich sind. Es ist zu hoffen, dass bald auch unterschiedliche Präparate direkt miteinander verglichen werden. Auch die Suche nach Biomarker, mit deren Hilfe im Voraus bestimmt werden könnte, ob ein Patient eher auf einen TNF-Hemmer oder einen IL-17-Hemmer ansprechen wird, geht weiter. Auch Biologika, welche gleichzeitig beide Botenstoffe hemmen, werden getestet. Durch die Entwicklung mehrerer Nachahmerprodukte bei den Biologika (den sogenannten Biosimilars) werden die Preise weiter unter Druck geraten. Auf der Forschungsagenda steht auch weiterhin die Kontroverse um die Hemmung der Wirbelsäulenverknöcherung durch NSAR. Auch gibt es noch viel zu tun im Bereich der nicht-medikamentösen Therapieoptionen. Die definitive Bestätigung, dass Bewegung tatsächlich gegen die Verknöcherung wirkt, würde die Forschung auf diesem Gebiet beflügeln.

Ich möchte der SVMB, dem Vorstand und allen Mitgliedern zum 40-Jahr-Jubiläum herzlich gratulieren!

Der Artikel von PD Dr. med. Adrian Ciurea ist mit ausführlichem Literaturverzeichnis unter → www.bechterew.ch zu finden.

Literaturhinweise

- Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 390:73-84, 2017.
- Taurog JD et al. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N. Engl. J. Med.* 374:2563-74, 2016.
- Van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 11:110-118, 2015.
- Sieper J, van der Heijde D. Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum.* 65:543-551, 2013.
- De Koning A et al. Pathophysiology of axial spondyloarthritis : consensus and controversies. *Eur J Clin Invest.* e12913, 2018.
- Kiltz U. et al. Causes of pain in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 35 (Suppl.107):S102-7, 2017.
- Dubreuil M, Sieper J. Inflammatory back pain and axial spondyloarthritis: lessons for clinical practice and epidemiological research. *Arthritis Rheumatol.* Doi:10.1002/art.40462, 2018.
- Ciurea A, Neuwander R. Gender differences in axial spondyloarthritis. *Word J Rheumatol* 4:35-43, 2014.
- Ciurea A et al. Age at symptom onset in ankylosing spondylitis: is there a gender difference? *Ann Rheum Dis.* 73:1908-1910, 2014.
- Ciurea A, Finckh A. Smoking and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 80:234-235, 2013.
- Stolwijk C et al. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 74:65-73, 2015.
- Rudwaleit M. Spondyloarthropathies: Identifying axial SpA in young adults with chronic back pain. *Nat Rev Rheumatol.* 12:378-80, 2016.
- Rudwaleit M. Fibromyalgia is not axial spondyloarthritis: towards an appropriate use of the ASAS classification criteria for axial SpA. *Rheumatology (Oxford)* do1:10.1093/rheumatology/kex372, 2018.
- Poddubnyy D et al. Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 74:1483-7, 2015.
- Rudwaleit M et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 68:777-783, 2009.
- Lukas C et al. MRI for diagnosis of axial spondyloarthritis: major advance with critical limitations – not everything that glitters is gold (standard). *RMD Open* 4:e000586, 2018.
- Ritchlin C. MRI signals in the sacroiliac joints of healthy athletes: refining disease thresholds and treatment strategies in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* doi:10.1002/art.40426, 2018.
- Ramiro S et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 74:52-59, 2015.

Poddubnyy D et al. Functional relevance of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Rheumatology (Oxford)* doi:10.1093/rheumatology/kex475, 2018.

Maksymowych WP, Lambert RG. Low-dose CT for spondyloarthritis: a brilliant new chapter? *Nat Rev Rheumatol*. Doi:10.1038/nrrheum.2018.4, 2018.

Niedermann K et al. Effect of cardiovascular training on fitness and perceived disease activity in people with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res*. 65:1844-1852, 2013

Van der Heijde D et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 76:978-991, 2017.

Regel A et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 3:e000397, 2017.

Sepriano A et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 3:e000396, 2017.

Ciurea A et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum* 65:3096-3106, 2013.

Ciurea A et al. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis: comparison between private rheumatology practices and academic centers in a large observational cohort. *J Rheumatol* 42:101-105, 2015.

Ciurea A et al. Impaired response to treatment with tumour necrosis factor α inhibitors in smokers with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 75:532-539, 2016.

Ciurea A et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Arthritis Res Ther* 18:71, 2016.

Zufferey P et al. Anti-tumor necrosis factor drug survival in axial spondyloarthritis is independent of the classification criteria. *Rheumatol Int*. 35:295-302, 2015.

Nissen MJ et al. The effect of comedication with a conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug on drug retention and clinical effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 68:2141-2150, 2016.

Micheroli R et al. Impact of obesity on the response to tumor necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 19:164, 2017.

Molto A et al. Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicenter study. *Ann Rheum Dis*. 77:533-540, 2018.

Hebeisen M et al. Response to tumor necrosis factor inhibition in male and female patients with ankylosing spondylitis: data from a swiss cohort. *J Rheumatol*. Doi:10,3899/jRheum.170166, 2018.

Molnar C et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis*. 77:63-69, 2018.

Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 12:282-295, 2016.

Baraliakos X et al. Challenges and advances in targeting remission in axial spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 45:153-157, 2018.

Smolen JS et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 77:3-17, 2018.