

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin II
(Schwerpunkt: Onkologie, Hämatologie,
Klinische Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie)

**Prävalenz der Spondyloarthritis bei Patienten mit
chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Butscher, Annemarie

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. P. Berg

Tag der Disputation: 23.11.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung/Theorie	11
1.1 Spondyloarthritiden	11
1.1.1 Klassifikationskriterien	11
1.1.2 Sakroiliitis.....	13
1.1.3 Entzündlicher Rückenschmerz	13
1.1.4 Ankylosierende Spondylitis	14
1.1.5 Enthesitis	15
1.1.6 Daktylitis	15
1.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen.....	16
1.2.1 Epidemiologie	16
1.2.2 Pathogenese.....	16
1.2.3 Klinik	16
1.2.4 Extraintestinale Manifestationen	18
1.3 Enteropathische Arthritis	18
1.3.1 Klassifikation und Klinik	19
1.3.2 Epidemiologie	20
1.3.3 Pathogenese.....	23
1.4 SpA/eA in der Bildgebung.....	25
1.4.1 Röntgen	25
1.4.1.1 Iliosakralgelenke	25
1.4.1.2 Wirbelsäule	26
1.4.1.3 Periphere Gelenke	27
1.4.2 Arthrosonographie	27

1.4.3 Magnetresonanztomographie	27
1.4.3.1 Iliosakralgelenke	28
1.4.3.2 Wirbelsäule	28
1.4.3.3 Periphere Gelenke	28
1.4.4 Computertomographie	29
1.4.5 Szintigraphie	29
1.5 Laborparameter	30
1.5.1 HLA-B27	30
1.5.2 Entzündungsparameter.....	30
1.5.3 Rheumafaktor und Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide.	31
1.6 Screening-Fragebögen	31
1.6.1 Screening-Fragebogen für PsA	31
1.6.2 Screening-Fragebogen für die axiale eA.....	32
1.7 Therapie der eA	33
1.8 Fragestellung und Zielsetzung	35
2 Patienten und Methoden.....	37
2.1 Studiendesign	37
2.2. Patienten	37
2.3 Studienablauf und Datenerhebung.....	38
2.3.1 Fragebögen	38
2.3.1.1 Fragebogen 1.....	38
2.3.1.2 Fragebogen 2.....	38
2.3.3 Anamnese und Klinische Untersuchung	39
2.3.3. Ablauf der Untersuchung am UKT	39
2.3.3.1 Diagnosekriterien	40
2.3.3.2 Bildgebung.....	40

2.4 Verwendete Software und statistische Methoden	41
3 Ergebnisse	42
3.1. Patientenrekrutierung	42
3.2 Studienverlauf	42
3.3 Charakteristika des Patientenkollektivs	43
3.3.1 Verteilung von Alter, Geschlecht und Zuweiser	43
3.3.2 Verteilung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa	44
3.3.3 Auswertung Fragebogen 1	45
3.3.4 Auswertung der Krankheitsaktivität der CED	46
3.4 Patientenkollektiv mit positiv gewertetem Fragebogen 1	48
3.4.1 Charakteristika der klinisch evaluierten Patienten	49
3.4.1.1 Anteil der Patienten mit eA	49
3.4.1.2 Zuweiser	49
3.4.1.3 Verteilung von Alter und Geschlecht.....	49
3.4.1.4 Charakteristika der CED	50
3.4.1.4.1 Aktivität der CED.....	51
3.4.1.4.2 Mitbeteiligung der Haut bei CED.....	51
3.4.1.4.3 Mitbeteiligung der Augen bei CED	52
3.4.1.5 Charakteristika der Gelenkbeteiligung	52
3.4.1.5.1 Zusammenhang zwischen Arthralgien und Schub der CED	53
3.4.1.5.2 Betroffene Gelenke.....	53
3.4.1.5.1 Enthesitis	56
3.4.1.6 Daten zur eA.....	56
3.4.1.6.1 Betroffene Gelenke.....	57
3.4.1.8 Bildgebung.....	59
3.4.1.8.1 Sakroiliitis.....	59

3.4.1.8.2 SpA und Facettengelenksarthritis	60
3.4.1.8.3 Arthritis der peripheren Gelenke	60
3.4.1.8.4 CT bei Verdacht auf Gicht.....	61
3.4.1.8.5 Arthrose	61
3.4.1.8.6 Weitere Befunde	61
3.4.1.9 Laborergebnisse	62
3.4.1.9.1 Entzündungswerte	63
3.4.1.9.2 HLA-B27	63
3.4.1.9.3 Rheumafaktor und Anti-CCP	64
3.4.1.9.5 ANA	64
3.4.1.9.6 pANCA.....	64
3.4.1.9.7 Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper	65
3.5 Zweig der Patienten mit rheumatologischer Voruntersuchung/ mit Fragebogen 2	65
3.5.1 Charakteristika der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen 2	66
3.5.1.1 Alters-, Geschlechter- und Zuweiserverteilung	66
3.5.1.2 Charakteristika der CED	67
3.5.1.2.1 Aktivität der CED.....	68
3.5.1.3 Charakteristika der Arthralgien	68
3.5.1.4 Charakteristika der eA	68
3.5.1.5 Auswertung Fragebogen 1.....	68
3.5.1.6 Auswertung der Schmerz- und Krankheitsaktivitäten.....	69
3.6 Endergebnis	69
3.7 Medikation	70
3.7.1 Medikation der klinisch untersuchten Patienten.....	70
3.7.2 Medikation der Patienten mit Fragebogen 2	71

3.7.2.1 Entzündungshemmende Schmerzmittel	71
3.7.2.2 Aktuelle Medikation.....	72
4 Diskussion	74
5 Zusammenfassung.....	90
6 Verzeichnisse	92
6.1 Literaturverzeichnis	92
6.2 Tabellenverzeichnis	99
6.3 Abbildungsverzeichnis	100
7 Erklärung zum Eigenanteil	101
8 Anhang	102
8.1 Zentrumsliste.....	102
8.2 Fragebogen 1.....	103
8.3 Fragebogen 2.....	105
8.4 Einverständniserklärung	107
9 Danksagung.....	111

Abkürzungsverzeichnis

a.p.	anterior posterior
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
Anti-CCP	Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide
AS	Ankylosierende Spondylitis/Spondylitis ankylosans
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis international Society
ASCA	Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper
AZA	Azathioprin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BWS	Brustwirbelsäule
Bzw.	Beziehungsweise
CARD15	Caspase recruitment domain-containing protein 15
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
DIP	distale Interphalangealgelenke
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drugs
DSG	Daumensattelgelenk
eA	enteropathische Arthritis
ED	Erstdiagnose
EIM	extraintestinale Manifestationen
EM	Erstmanifestation
ER	Entzündlicher Rückenschmerz
ESSG	European Spondylarthropathy Study Group
Fc	fragment crystallizable
GC	Glucocorticosteroide
GEPARD	German Psoriasis Arthritis Diagnostic questionnaire
HLA-B27	Humanes Leukozyten Antigen B27
HLA-DR103	Humanes Leukozyten Antigen - antigen D Related 103

HWS	Halswirbelsäule
IgG	Immunglobulin der Klasse G
IL-23	Interleukin 23
ISG	Iliosakralgelenke
k.A.	keine Angabe
LWS	Lendenwirbelsäule
MC	Morbus Crohn
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRT	Magnetresonanztomographie
MTP	Metatarsophalangealgelenk
MTX	Methotrexat
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NYK	New-York-Kriterien
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
PA	periphere Arthritis
PIP	proximale Interphalangealgelenke
PsA	Psoriasisarthritis
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
SCG	Sternoclaviculargelenk
SF-36	Short Form Health Survey-36
SI	Sakroiliitis
SpA	Spondyloarthritis
TASQ-IBD	Toronto Axial Spondyloarthritis Questionnaire in Inflammatory Bowel Disease
Th17	T-Helferzellen 17
TNF α	Tumor-Nekrose-Faktor α
UKT	Universitätsklinik Tübingen
WK	Wirbelkörper

WS	Wirbelsäule
x ² -Test	Chi-Quadrat-Test

1 Einleitung/Theorie

1.1 Spondyloarthritiden

Bei den seronegativen Spondyloarthritiden (SpA) handelt es sich um eine Gruppe rheumatischer, in Klinik und Genetik sehr ähnlicher Erkrankungen [1]. Wichtige Charakteristika sind die entzündliche Beteiligung der Wirbelsäule, peripherer Gelenke, der Sehnenansätze und die häufige Assoziation mit dem Humanen Leukozyten Antigen B27 (HLA-B27), einem sogenannten Major Histocompatibility Complex (MHC)-Klasse-I-Antigen [2-4]. Die Bezeichnung „seronegativ“ ist zurückzuführen auf das Fehlen des bei der Rheumatoiden Arthritis (RA) häufig im Blut nachweisbaren Rheumafaktors (RF).

Zu den SpA werden klassischerweise gezählt:

- Spondylitis ankylosans oder Ankylosierende Spondylitis (AS) (früher M. Bechterew),
- Psoriasisarthritis (PsA),
- reaktive Arthritis (ReA),
- enteropathische Arthritis (eA) oder auch SpA bei Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und
- undifferenzierte SpA [2-5].

Nach ihrer Klinik werden bei den SpA zwei Typen unterschieden. Der axiale Typ ist vor allem durch das Hauptsymptom entzündlicher Rückenschmerz (ER) gekennzeichnet. Beim peripheren Typ liegt eine asymmetrische Arthritis, vor allem der unteren Extremitäten, vor. Auch Enthesitiden treten häufig auf [3].

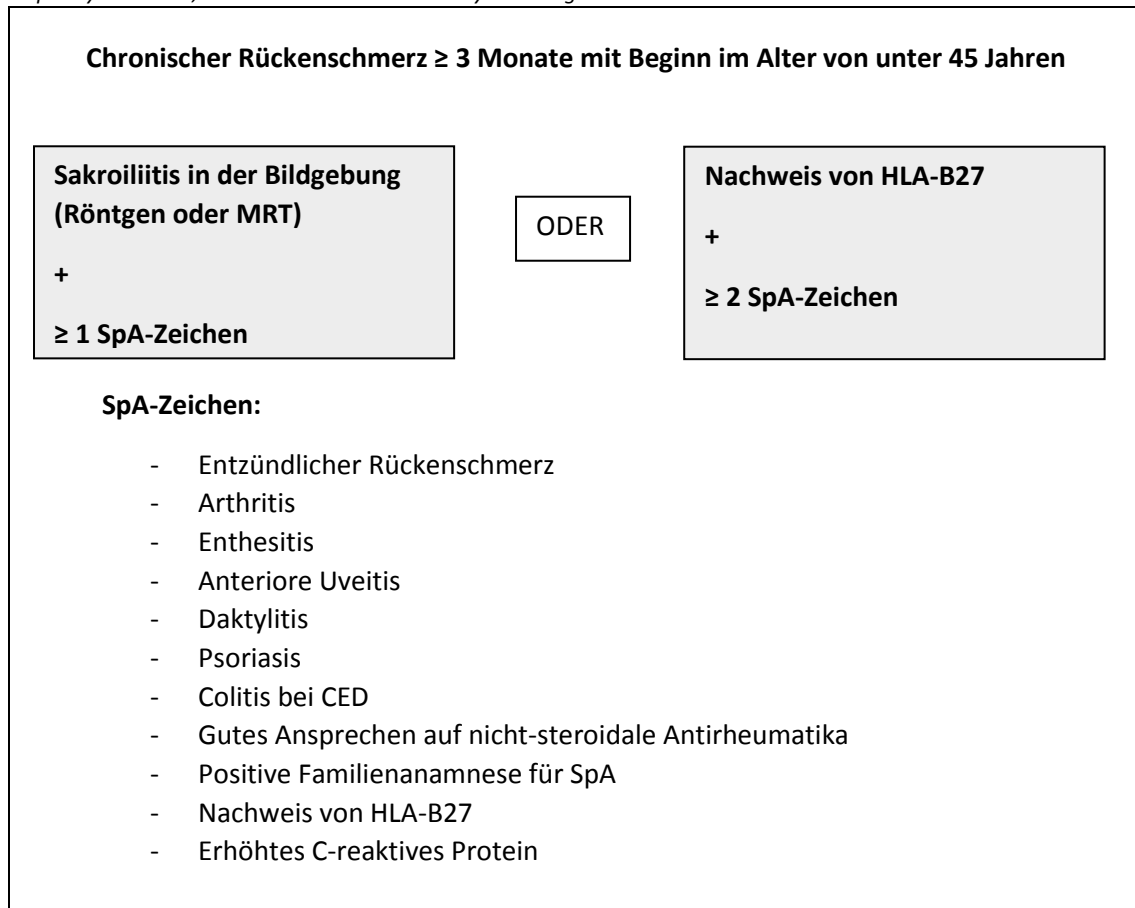
1.1.1 Klassifikationskriterien

Für die Gruppe der SpA entstanden im Laufe der Zeit verschiedene Klassifikationskriterien. Die 1990 entwickelten Amor-Kriterien [6] und die Kriterien der European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) [7] von 1991 wurden in den Jahren 2009 bis 2011 durch die verbesserten Kriterien der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) für axiale und periphere SpA [8, 9] ersetzt.

Die Kriterien für eine axiale SpA sind chronischer Rückenschmerz ≥ 3 Monate mit Beginn im Alter von unter 45 Jahren und entweder eine Sakroiliitis (SI) in der Bildgebung und damit verbunden mindestens ein weiteres SpA-Zeichen oder oben genannter Rückenschmerz und der Nachweis von HLA-B27 in Verbindung mit mindestens zwei SpA-Zeichen. Zu den SpA-Zeichen gehören: ER (Tabelle 3), Arthritis, Enthesitis, anteriore Uveitis, Daktylitis, Psoriasis, Colitis bei CED, gutes Ansprechen auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), positive Familienanamnese für SpA, Nachweis von HLA-B27 und ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) [8] (Tabelle 1).

Tabelle 1 ASAS-Kriterien für die axiale Spondyloarthritis nach Rudwaleit et al. (2009) [8]

ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society, CED = Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, SpA = Spondyloarthritis, HLA-B27 = Humanes Leukozyten-Antigen B27

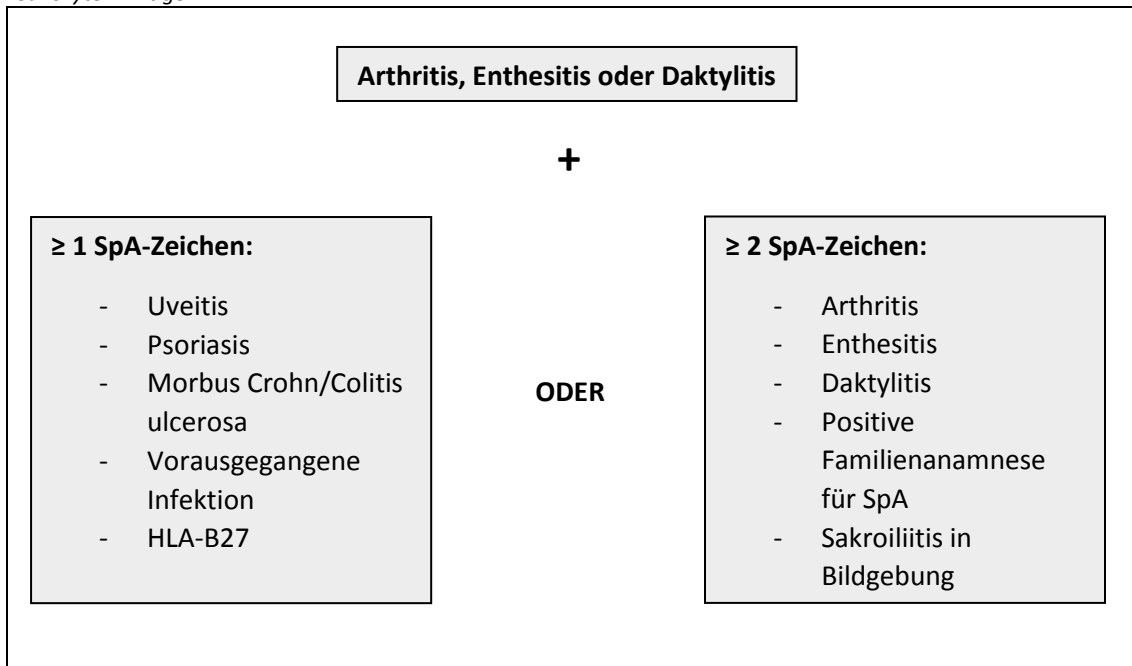


Die periphere SpA erfordert die Kriterien Arthritis, Enthesitis oder Daktylitis plus mindestens ein SpA-Zeichen (Uveitis, Psoriasis, Morbus Crohn (MC)/Colitis ulcerosa (CU), eine vorausgegangene Infektion oder nachgewiesenes HLA-B27)

oder mindestens zwei andere SpA-Zeichen (Arthritis, Enthesitis, Daktylitis, positive Familienanamnese für SpA oder eine in der Bildgebung nachgewiesene SI) [9] (Tabelle 2).

Tabelle 2 ASAS-Kriterien für die periphere Spondyloarthritis nach Rudwaleit et al. 2011 [9]

ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society, SpA = Spondyloarthritis, HLA-B27 = Humanes Leukozyten-Antigen B27



1.1.2 Sakroiliitis

Bei einer SI handelt es sich um eine Entzündung der Iliosakralgelenke (ISG). Sie kann starke Schmerzen verursachen, aber auch komplett symptomlos verlaufen[10, 11].

1.1.3 Entzündlicher Rückenschmerz

Nach Calin et al. [12] ist ER definiert als Wirbelsäulenschmerz der bei einem Patienten unter 40 Jahren schleichend beginnt, mindestens drei Monate anhält, mit Morgensteifigkeit einhergeht und sich bei Bewegung bessert. Die neuen ASAS-Kriterien [13] berücksichtigen auch den schleichenden Erkrankungsbeginn vor dem 40. Lebensjahr, jedoch nicht die Erkrankungsdauer. Sie definieren den ER darüber, dass er nächtlich auftritt und sich nach Bewegung bessert, in Ruhe jedoch nicht (Tabelle 3).

Tabelle 3 Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes
 ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society

Calin-Kriterien [12]	ASAS-Kriterien [13]
- Schmerzbeginn vor 40. Lebensjahr	- Schmerzbeginn vor 40. Lebensjahr
- Schleichender Beginn	- Schleichender Beginn
- Dauer \geq 3 Monate	- Nächtlicher Schmerz
- Geht mit Morgensteifigkeit einher	- Besserung durch Bewegung
- Besserung durch Bewegung	- Keine Besserung in Ruhe

1.1.4 Ankylosierende Spondylitis

Die häufigste und am besten erforschte Entität der SpA ist die AS [4]. Männer sind ca. 2,5 Mal häufiger betroffen als Frauen [14-16]. Zudem besteht eine starke Korrelation mit dem Nachweis von HLA-B27 im Blut der Patienten. 90 – 96 % der Patienten mit AS sind positiv für HLA-B27 [14, 17-20]. Zu Beginn der Erkrankung steht typischerweise eine SI. Im Verlauf kommt es zusätzlich zu einem Befall der Wirbelsäule mit Verknöcherung der die Gelenke umgebenden Strukturen. Im späten Stadium versteifen die Gelenke zunehmend [14, 15].

Die AS wird seit 1984 mithilfe der modifizierten New-York-Kriterien (NYK) [21] beurteilt und umfasst folgende klinische Kriterien:

- Unterer Rückenschmerz und Steifigkeit, Dauer mehr als 3 Monate, Besserung durch Bewegung, keine Besserung durch Ruhe
- Eingeschränkte Beweglichkeit der Lendenwirbelsäule (LWS) sowohl in sagittaler als auch in frontaler Ebene
- Eingeschränkte Thoraxexkursion

Sowie radiologische Kriterien:

- SI im Röntgen Grad 2 beidseitig oder Grad 3–4 auf einer Seite [14] (siehe Abschnitt 1.4)

1.1.5 Enthesitis

Bei einer Enthesitis handelt es sich um eine Entzündung der Ansätze der Sehnen, Kapseln und Faszien am Knochen. Sie führt zu Knochenerosionen oder -proliferationen. Besonders häufig betroffen sind die Achillessehne und die Plantaraponeurose [22-24].

1.1.6 Daktylitis

Die sogenannte Daktylitis oder auch „Wurstfinger“ bzw. „Wurstzehe“ genannt, beschreibt eine asymmetrische Entzündung der Finger/Zehen und ihrer Weichteile, die charakteristisch für die SpA ist. Sie geht mit einer Schwellung einher und kann sowohl sehr schmerzhaft, als auch asymptomatisch verlaufen [22, 25] (Abbildung 1).



Abbildung 1 Daktylitis des rechten Zeigefingers (© Rheumatologie, Universitätsklinik Tübingen)

1.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

1.2.1 Epidemiologie

Die CED, zu denen der MC und die CU gehören, sind durch entzündliche Veränderungen der Darmschleimhaut bzw. der Darmwand gekennzeichnet. Beide Erkrankungen treten weltweit, aber besonders in den Industrieländern, zunehmend auf. Für die CU wird die Prävalenz, je nach geografischer Lage, auf 1,6 bis 246 Erkrankungen pro 100 000 pro Jahr beziffert, für den MC auf 3,6 bis 214 pro 100 000 pro Jahr [26]. Die Erstdiagnose einer CED erfolgt üblicherweise zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Ein zweiter, kleiner Altersgipfel liegt um die 6. Lebensdekade. Die Erkrankung kann aber theoretisch in jedem Lebensalter erstmalig auftreten [22, 26-28]. MC tritt etwas häufiger bei Frauen auf, CU betrifft eher Männer [22, 26, 27].

1.2.2 Pathogenese

Die Pathogenese der CED ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Zugrunde liegt letztendlich vermutlich eine Regulationsstörung des gastrointestinalen Immunsystems. Die Darmwandbarriere ist defekt und autoimmunologische Prozesse werden in Gang gesetzt [26-28]. Ein starkes Nord-Süd- und ein schwaches West-Ost-Gefälle der Erkrankung [22, 26, 29] lassen darauf schließen, dass die CED neben einer genetischen Prädisposition auch durch Umwelteinflüsse begünstigt werden. Diskutiert werden Ernährungsfaktoren, Hygiene in der frühen Kindheit, orale Kontrazeptiva, Maserninfektionen und bakterielle Ursachen [26, 27, 30]. Durch mehrere Studien bestätigt wurde jedoch nur, dass sich Rauchen und eine Appendektomie protektiv auf die Entstehung einer CU auswirken [26, 29].

1.2.3 Klinik

Beide CED sind nicht immer leicht auseinander zu halten, dennoch existieren einige Unterschiede zwischen CU und MC.

Die CU ist eine auf die Mukosa des Dickdarms beschränkte Entzündung. Der distale Anteil des Kolons, das Rektum ist immer betroffen. Von da aus dehnt sich die Entzündung, je nach Schweregrad der Erkrankung kontinuierlich nach

proximal aus. Je nach Befallsmuster spricht man von einer Proktitis, einer linksseitigen Kolitis oder, wenn der gesamte Dickdarm befallen ist, von einer Pankolitis. Die Hauptsymptome der CU sind blutige Diarrhoe und abdominelle Krämpfe. Oft geht die CU mit Fieber und Gewichtsverlust einher. In schweren Fällen kommt es durch den hohen Blutverlust zu einer Anämie. Patienten mit einer CU haben zudem ein erhöhtes Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Die Diagnose erfolgt weitgehend mithilfe der typischen Klinik, weitere diagnostische Hilfsmittel sind die Endoskopie und Biopsie der Darmschleimhaut. Neben der medikamentösen Therapie besteht bei der CU die Möglichkeit der Kolektomie, welche gleichbedeutend mit einer Heilung der Erkrankung ist [28, 31]. Bei Vorliegen einer CU ist mittlerweile mit einer normalen Lebenserwartung zu rechnen [31].

Anders als die CU handelt es sich beim MC um eine transmurale Entzündung, d.h. alle Bestandteile der Darmwand sind betroffen. Zudem können Entzündungen diskontinuierlich in allen Anteilen des Gastrointestinaltraktes auftreten, einschließlich Speiseröhre und Anus, meist jedoch in Dün- und Dickdarm. Je nach Lokalisation der Erkrankung treten daher unterschiedliche Symptome auf: Durchfälle, Schmerzen, Fieber, Obstipation. Die transmurale Entzündung der Darmwand begünstigt Strikturen, Fisteln und Abszesse, welche ihrerseits zu gefährlichen Darmverschlüssen führen können. Außerdem besteht bei Patienten, bei denen der Dünndarm betroffen ist, oft ein Mangel an wichtigen Nährstoffen. Die Diagnose eines MC ist nicht immer leicht zu stellen, weil nicht alle Bereiche des Verdauungstraktes endoskopisch zugänglich sind. Neben der Endoskopie und Biopsie liefern Klinik, radiologische Untersuchungen und Laborergebnisse wichtige Hinweise. Eine komplette Heilung durch chirurgische Eingriffe ist aufgrund des Verteilungsmusters der Entzündung nicht möglich. Patienten mit MC haben im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Dünndarm-Karzinoms. Zudem besteht ein leicht erhöhtes Risiko für Kolonkarzinome [28, 31]. Die Lebenserwartung ist im Vergleich zum Gesunden leicht verringert [31].

1.2.4 Extraintestinale Manifestationen

Bei bis zu 25 % der Patienten mit CED zeigen sich extraintestinale Manifestationen (EIM) der Erkrankung. Besteht bereits eine EIM oder verläuft die CED besonders schwer, steigt die Wahrscheinlichkeit, weitere EIMs zu entwickeln [22]. Neben der Mitbeteiligung des muskuloskelettalen Systems, auf die im Folgenden genauer eingegangen werden soll, treten Mitbeteiligungen der Augen (Uveitis, Episkleritis, Iritis), der Haut (Erythema nodosum, Pyoderma gangränosum), des Pankreas (Pankreatitis), der Nieren (Nephrolithiasis), des Lungenfells (Pleuritis) und des Herzen (Myokarditis) auf. Besonders gefürchtet ist die Mitbeteiligung der Gallenwege durch eine Primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Diese Erkrankung ist nur durch eine Lebertransplantation heilbar [22, 27, 31].

1.3 Enteropathische Arthritis

Dass chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und arthritische Beschwerden in Zusammenhang stehen, ist schon seit 100 Jahren bekannt [32]. Bywaters und Ansell beschrieben 1958 die „colitische Arthritis“ bei Patienten mit CU als eigene Erkrankung, abgegrenzt von der Rheumatoiden Arthritis [33]. 1974 wurde in einer Studie von Moll et al. [1] erstmals die Bezeichnung „enteropathische Arthritis“ (eA) als eine Unterform der SpA verwendet.

Anders als beispielsweise die Psoriasisarthritis und AS ist die eA oder auch SpA bei CED genannt, bis heute noch nicht eindeutig wissenschaftlich definiert. Sie wird der Gruppe der SpA zugeordnet und beschreibt Gelenk- und Wirbelsäulenentzündungen, die im Zuge einer Reihe verschiedener gastrointestinaler Erkrankungen, auftreten können. Hierzu zählen die CED MC und CU, der Morbus Whipple und die glutensensitive Enteropathie (auch als Zöliakie oder Sprue bekannt). Des Weiteren berücksichtigt der Begriff auch Arthritiden die nach Bypassoperationen des Darmes auftreten können. [22, 32].

1.3.1 Klassifikation und Klinik

Die eindeutige Klassifikation und Beschreibung der Klinik der eA wird durch eine eingeschränkte Datenlage erschwert. Anhand der bisherigen Daten gilt: Die eA wird zur Gruppe der seronegativen SpA gezählt. D.h. sie lässt sich mithilfe der ESSG- und ASAS-Kriterien klassifizieren. Wie alle Erkrankungen dieser Gruppe handelt es sich um eine entzündliche Gelenkerkrankung des Achsenskeletts oder der peripheren Gelenke. Die eA ist der AS in ihrer klinischen Erscheinung sehr ähnlich. Der Gelenkbefall ist häufig symmetrisch und betrifft kontinuierlich die gesamte Wirbelsäule [3]. Jedoch sind bei der eA Männer nicht auffallend häufiger betroffen [10, 32, 34, 35].

Die periphere eA wird von gastroenterologischen Fachärzten nach einer Studie von Orchard et al. [36] in zwei Subtypen untergliedert. Beim etwas häufigeren Typ 1 handelt es sich um eine pauci- bzw. oligoartikuläre Arthritis. Sie betrifft insgesamt weniger als fünf Gelenke, wobei v.a. die großen Gelenke der unteren Extremität (Knie) betroffen sind. Typ 1 tritt akut, meist in Assoziation zu einem Schub der CED auf und verhält sich selbstlimitierend. Die Gelenksymptomatik kann der Diagnose der CED vorausgehen bzw. tritt eher in den ersten Jahren der Darmerkrankung auf. Zudem fiel in bisherigen Studien eine starke Assoziation zu anderen EIM der CED auf, insbesondere zur Uveitis und dem Erythema nodosum [10, 22, 32, 36, 37].

Typ 2 hingegen beschreibt eine bilaterale symmetrische Polyarthropathie. Sie betrifft mindestens fünf Gelenke, wobei es sich vor allem um die Fingergrundgelenke (Metacarpophalangealgelenk MCP) handelt und verläuft unabhängig vom Verlauf der CED meist chronisch über Monate bis Jahre. Eine Assoziation zu anderen EIM besteht nur zur Uveitis [10, 22, 32, 36, 37]. In der Rheumatologie findet diese Unterteilung in zwei unterschiedliche Typen der peripheren Arthritis (PA) nur selten Anwendung [38].

Bei einem Befall des Achsenskeletts kann eine isolierte SI, sowie chronisch ER oder das Vollbild einer AS mit Beteiligung peripherer Gelenke auftreten. Oft überlappen die verschiedenen Symptome, weshalb die einzelnen Begriffe nicht klar voneinander abzugrenzen sind. Hervorzuheben ist, dass die SI oft asymptomatisch verläuft und dann nur röntgenologisch festgestellt werden kann.

Genau wie der Typ 2 des peripheren Typs korreliert die axiale Arthritis nicht mit der Aktivität der CED [10, 22, 32, 37]. Des Weiteren können bei der eA Enthesitiden oder Daktylitiden auftreten[10].

Allen Erscheinungsformen der eA gemein ist, dass es sich höchstwahrscheinlich um non-destruktive Arthritiden handelt, d.h. sie heilen ohne eine Zerstörung der betroffenen Gelenke ab [10, 22, 32, 37].

1.3.2 Epidemiologie

Obwohl in den letzten Jahren zahlreiche Studien zur Epidemiologie der eA durchgeführt wurden, ist die Prävalenz dieser Erkrankung bis heute unklar. Die Angaben zu SpA bei CED schwanken, abhängig von Diagnose- und Auswahlkriterien für das Patientengut, zwischen 13,6 – 45,7 % [39-43] (siehe Tabelle 4).

Auch die Angaben in der Literatur zu den Prävalenzen der einzelnen Symptome zeigen deutliche Unterschiede. Eine SI kommt in 2 - 45,7 % der Patienten mit CED vor [40-52], eine PA in 2,3 – 31 %, wobei Typ 1 überwiegt [22, 36, 39, 41, 43, 45, 46, 48-50, 52-57], und Enthesitiden in 6 - 50 %. Das Vollbild einer AS bei CED wird mit einer Prävalenz von 0,7 – 18 % angegeben [36, 40-44, 46, 48-51, 53, 55, 58] (Tabelle 4).

Zwischen den beiden CED lassen sich Unterschiede in der Prävalenz der arthritischen Mitbeteiligung erkennen. Es scheint, als ob Patienten mit MC etwas häufiger betroffen sind als jene mit CU [10, 32, 34, 39, 45, 48, 53, 55, 56, 59, 60]. Zudem wird angenommen, dass Frauen mit CED häufiger an einer PA leiden [36, 60], während Männer wahrscheinlich eher eine axiale Beteiligung aufweisen [59].

Meist leiden Patienten schon einige Zeit unter einer CED, bevor erstmalig arthritische Symptome auftreten. In 12 – 41 % der Fälle geht eine SpA oder deren Symptome der CED-Diagnose aber auch voraus, oder beginnt gleichzeitig [36, 39, 60].

Bei eA-Patienten treten häufiger andere EIM wie Uveitis, Erythema nodosum oder Pyoderma gangränosum auf, als bei CED-Patienten ohne Gelenkbeteiligung [36, 60]. Es wird daher angenommen, dass diese zusätzlichen

EIM, ebenso wie eine positive Familienanamnese [56], mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer eA sein können.

Tabelle 4 Auswahl von Prävalenzstudien zu arthritischer Beteiligung bei Patienten mit CED. Patientengut aus gastroenterologischen Abteilungen verschiedener Kliniken.

AS = Ankylosierende Spondylitis, ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society, CED = chronisch entzündliche Darmerkrankung, CU = Colitis ulcerosa, eA = enteropathische Arthritis, ESSG = European Spondylarthropathy Study Group, MC = Morbus Crohn, MRT = Magnetresonanztomographie, NYK = New-York-Kriterien, PA = Periphere Arthritis, SI = Sakroiliitis, SpA = Spondyloarthritis

Autor (Jahr)	Land	CED-Patienten (n)	SpA (%)	AS (%)	SI (%)	PA (%)	Gelenkschwerde n (%)	Diagnosekriterien	Art der Studie
Haslock (1973) [55]	GB	116 (nur MC)		16,0		20,7		NYK	prospektiv
Protzer (1997) [39]	DE	521	13,6			9,8		ESSG	prospektiv
Orchard (1998) [36]	GB	1459		1,0		7,4		Modified NYK	retrospektiv
Suh (1998) [49]	KR	129	17,1	1,6	6,2	15,5			retrospektiv
De Vlam (2000) [40]	NL	103	34,9	3,8	21,8		39,0	Modified NYK, ESSG	prospektiv
Salvarani (2001) [41]	IT/ NL	160	18,1	3,1	3,6	10,6	33,1	Modified NYK, ESSG	prospektiv
Christodoulou (2002) [50]	GR	252			6,0	2,8			retrospektiv
Palm (2002) [42]	NO	406	22,0	3,7	2,0			Modified NYK, ESSG	prospektiv
Al-Shamali (2003)	KW	90	8,0						retrospektiv

[58]		(nur CU)							
Nguyen (2006) [44]	CA/ US	1126		1,3	2,1				retro- spektiv
Turkcapar (2006) [43]	TR	162	45,7	9,9	45,7	14,8		Modified NYK, ESSG	prospektiv
Lanna (2008) [51]	BR	130		6,2	9,2		31,5	Modified NYK	prospektiv
Indiveri (2010) [54]	ZA	126				7,0 (MC) 10 (CU)			retro- spektiv
Vavricka (2011) [56]	CH	950		4,1		28,6			prospektiv
Kucuksahin (2014) [57]	TR	319	19,1	11,3		15,4		Modified NYK, ASAS, ESSG	prospektiv
Leclerc- Jacob (2014) [52]	FR	186			16,7			ASAS (mit MRT)	retro- spektiv
Ott (2014) [45]	DE	257			9,9 (MC) 3,1 (CU)	16,1 (MC) 15,6 (CU)		(mit MRT)	prospektiv
Bandyo- padhyay (2015) [46]	IN	120		18,0	20,0	23,0		ASAS (mit MRT)	prospektiv
Gotler (2015) [47]	IL	286			15,4			ASAS (mit MRT)	retro- spektiv

Fatemi (2016) [53]	IR	273		0,7		4,4	7,3		prospektiv
Karmiris (2016) [48]	GR	1860		2,1	4,6	11,9	16,7		retro- spektiv

1.3.3 Pathogenese

Die Pathogenese der eA ist auch heute noch nicht vollständig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass genetische und umweltbedingte Faktoren im Zusammenspiel, die Erkrankung verursachen [4, 10, 22, 25, 32, 34, 35].

An Patienten mit SpA ohne CED konnten mittels endoskopischer Untersuchung Anzeichen für eine subklinische Darmentzündung festgestellt werden. Zudem entwickeln 7 % aller SpA-Patienten im Laufe ihres Lebens eine CED. Dies lässt einen Zusammenhang der Pathogenese von Darm- und Gelenksymptomatik vermuten [10, 32, 34, 35].

Auch wenn die Assoziation zu HLA-B27 bei der eA geringer ist als bei anderen SpA-Formen, scheint dieses Antigen doch zumindest eine kleine Rolle in der Entstehung der Erkrankung zu spielen [10, 22, 32, 34, 35]. Im Rattenmodell [61] konnte gezeigt werden, dass HLA-B27 positive Tiere sowohl Darm- als auch Gelenkentzündungen entwickeln. Diese Entwicklung blieb in keimfreier Umgebung jedoch aus. Dies lässt den Schluss zu, dass zum einen die Entzündung von Darm und Gelenken in engem Zusammenhang stehen und zum andern erst Bakterien die Entstehung einer eA bei genetisch vorbelasteten Individuen triggern [10, 25, 34]. Zwei Theorien versuchen zu erklären, wie HLA-B27 im Zusammenhang mit der eA wirkt. Die eine geht davon aus, dass das Antigen den T-Zellen bestimmte Peptide präsentiert, die eine Arthritis auslösen können. Die andere vermutet, dass der HLA-B27-Genotyp dazu führt, dass Proteine fehlgefaltet werden, die sich anreichern und eine Entzündungsreaktion auslösen können [10, 34, 62]. Auch mit weiteren HLA-Genen wurde eine Assoziation festgestellt. Beim Typ 1 der PA wird von einem Zusammenhang mit

dem Humanen Leukozyten Antigen - antigen D Related 103 (HLA-DR103) und HLA-B35 ausgegangen, beim Typ 2 mit HLA-B44 [22, 32, 34, 63].

Ein weiteres verdächtiges Gen ist das „Caspase recruitment domain-containing protein 15“ (CARD15) oder auch „Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2“ (NOD2) genannt. Es kodiert für ein als Rezeptor fungierendes Protein in Antigen-präsentierenden Zellen wie Makrophagen und Lymphozyten, das Bakterienbestandteile erkennt. Es spielt somit eine wichtige Rolle in der angeborenen Immunantwort [10, 32]. Polymorphismen innerhalb dieses Gens erhöhen das Risiko an MC zu erkranken [10, 34, 64]. Patienten mit SpA und CARD15-Varianten weisen häufiger Anzeichen für eine subklinische Darmentzündung auf [10, 32, 34]. Zudem konnte bei Patienten mit CED und SI häufig ein CARD15-Polymorphismus nachgewiesen werden (78%) [35]. Ein Zusammenhang mit der Entwicklung einer AS oder SpA wurde jedoch nicht festgestellt [10, 32, 34, 64].

Zusätzlich ist eine Assoziation mit Interleukin 23 (IL23)-Rezeptor-Polymorphismen wahrscheinlich. IL-23 spielt eine Rolle in der durch T-Helferzellen¹⁷ (Th17) vermittelten Entzündungsreaktion. Dieser Genvariante wird eine protektive Funktion gegen CED und SpA zugesprochen. Der IL-23-Signalweg könnte in Zukunft Ansatzpunkt für neue Therapieformen sein. Bei Patienten mit MC wurde bereits gezeigt, dass Ustekinumab, ein monoklonaler Antikörper gegen IL-23 und 12 effektiv wirksam ist [25]. Weitere Gene, welche sich alle auf den Th17-Signalweg auswirken, werden diskutiert [10, 34].

Die genetische Prädisposition und zusätzliche äußere Einflüsse, wie Darminfektionen führen letztendlich zur Entstehung einer eA. Die aktuelle Forschung geht davon aus, dass ein gestörtes intestinales Immunsystem im Zusammenspiel mit mikrobiellen Triggern die CED auslöst. Diese ständige Entzündung verursacht Zellschäden und löst Apoptose aus. Die Darmwandbarriere wird zerstört. Durch die defekte Darmwand kommen nun Antigen-präsentierende Immunzellen mit der Darmflora in Kontakt. Es folgt die Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen und eine Aktivierung weiterer Immunzellen wie Makrophagen und Lymphozyten. Diese Immunzellen sind zum

Teil mit Rezeptoren versehen, welche auch in der Synovia vorkommen. Sie können vom Darm in die Gelenke wandern [25]. Sind die Gelenke zusätzlich gereizt (durch Bewegung oder Verletzungen), weisen sie eine verstärkte Oberflächenpräsentation intrazellulärer Moleküle auf, was die Entzündungszellen anlockt [10, 22, 25, 32, 34, 35]. Einen Hinweis darauf liefert der Fund identischer T-Zell-Klone und eine erhöhten Expression bestimmter Makrophagen sowohl in Darm- als auch in Synovialgewebe von Patienten mit eA [10].

1.4 SpA/eA in der Bildgebung

Eindeutige Zeichen einer SpA in der Röntgenuntersuchung, wie eine SI, sind erst im Verlauf der Krankheit zu finden. Deshalb wird eine SpA häufig erst spät diagnostiziert [5, 65]. Nur unter Mitberücksichtigung von sowohl klinischen Symptomen, als auch Laborergebnissen kann die Diagnose einer SpA mit ausreichender Zuverlässigkeit gestellt werden [65, 66]. In der Bildgebung können akute, aktiv entzündliche Läsionen oder chronische, strukturelle Veränderungen mit verschiedenen Methoden sichtbar gemacht werden [65, 66].

1.4.1 Röntgen

Im Röntgen lassen sich besonders knöcherne Strukturveränderungen darstellen [3, 67].

1.4.1.1 Iliosakralgelenke

1966 wurde die SI durch eine Gruppe internationaler Experten in vier Röntgengrade eingeteilt [68] (Tabelle 5). Diese Einteilung wurde auch in die modifizierten NYK für die AS aufgenommen [21]. Zeichen einer SI im Röntgen sind subchondrale Sklerosierungen, Erosionen und periartikuläre Knochenknospen oder -brücken [69, 70]. Für die Diagnose einer SI muss entweder beidseitig mindestens Grad 2, oder einseitig mindestens Grad 3 vorliegen [21, 66]. Allerdings bedarf es hierfür eines geübten Untersuchers, da vor allem die diagnostisch wichtige Unterscheidung zwischen Grad 1 und 2 oft

schwer fällt. Da knöcherne Veränderungen am Gelenk erst sehr spät auftreten, wird die Diagnose einer SI mittels Röntgen im Schnitt 8 – 11 Jahre nach Beginn der ersten Symptome gestellt [5, 65]. Differentialdiagnostisch muss immer an degenerative Veränderungen oder tumorös bzw. septisch bedingte Läsionen gedacht werden [14, 37, 66].

Tabelle 5 New-York-Kriterien: Röntgengrade der Sakroiliitis [66, 68]

Grad	Zeichen
Grad 0	Keine röntgenologisch sichtbaren Veränderungen
Grad 1	Verdächtige Veränderungen
Grad 2	Leichte Veränderungen: diskrete Erosionen, subchondrale Sklerosierung, normale Gelenkspaltweite
Grad 3	Deutliche Veränderungen: Erosionen, subchondrale Sklerosierung, Gelenkspalterweiterung oder –verschmälerung
Grad 4	Ankylose

1.4.1.2 Wirbelsäule

Auch für die Diagnostik von, durch Entzündung bedingten, strukturellen Veränderungen an der Wirbelsäule (WS), ist die Röntgenuntersuchung wichtig. Bei klinischem Verdacht werden Aufnahmen (anterior posterior (a.p.) und lateral) der entsprechenden Region gemacht. Zeichen für eine entzündliche Beteiligung der WS sind [37, 66, 67, 70, 71]:

- Syndesmophyten. Dies sind axial wachsende Knochenausziehungen. Sie umbauen den äußeren Rand der Zwischenwirbelscheiben.
- Ankylosen, d.h. Gelenkversteifungen. In maximaler Ausprägung erscheint die WS bambusstabförmig.
- sogenannte „Shiny corners“, welche einer Sklerosierung der Wirbelkörper(WK)-Ecken entsprechen.
- Spondylodiszitis, auch Andersson-Läsion genannt. Es handelt sich um Erosionen in den Grund- oder Deckplatten der WK.
- Kasten- oder Tonnenwirbel, d.h. WK-Verformungen durch Knochenanbau.

- Wirbelfrakturen.

Bei der eA sind Knochendestruktionen selten zu sehen. Häufiger kommen Knochenproliferationen vor [10, 36].

Als Differentialdiagnose kommen auch hier degenerative Vorgänge in Frage. Man findet bei der Arthrose im Gegensatz zu den Arthritis-typischen axial wachsenden Syndesmophyten horizontal wachsende Spondylophyten [37, 66].

1.4.1.3 Periphere Gelenke

Knochenerosionen und zerstörte Gelenke, welche man mithilfe der Röntgenuntersuchung feststellen könnte, findet man bei der eA nur selten [10, 25, 36].

1.4.2 Arthrosonographie

Die Sonographie ist eine kostengünstige und strahlenfreie Diagnostik zur Beurteilung der peripheren Gelenke und Sehnenansätze bei einer SpA. Mittels Dopplerverfahren ist eine Unterscheidung zwischen hypervaskularisierten entzündlichen oder nicht-entzündlichen Geschehen möglich, sodass Gelenkveränderungen auch schon im frühen Krankheitsstadium detektiert werden können. So lassen sich eine auf Arthritis hinweisende Synovitis (Entzündung der Gelenkschleimhaut) und Ergüsse oder auch Bursitiden (Schleimbeutelentzündungen) und Tenosynovitiden (Sehnenscheidenentzündungen) feststellen. Auch die bei der SpA auftretenden Entzündungen der Sehnenansätze (Enthesitiden) können mithilfe einer sonographischen Untersuchung entdeckt werden [24, 37, 66, 70]. Einschränkungen bestehen vor allem im Bereich der WS

1.4.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann vor allem im Frühstadium von Entzündungen in den Sakroiliakalgelenken, peripheren Gelenken und der WS, sowie bei der Erkennung von Enthesitiden hilfreich sein [5, 66]. Sie stellt die, die Gelenke umgebenden entzündlich veränderten Weichteile, besonders gut dar, kann aber auch periartikuläre Verfettungen und Erosionen oder

Knochenneubildungen aufzeigen. Entzündungen und Ödeme sind durch hyperintense Signale gekennzeichnet [37].

1.4.3.1 Iliosakralgelenke

Die MRT der ISG besitzt seit Verwendung der ASAS-Kriterien [72, 73] einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der SI. Mit der MRT lässt sich eine SI 3 – 7 Jahre früher nachweisen, als im konventionellen Röntgen [5]. Deshalb wird die Durchführung dieses bildgebenden Verfahrens heute frühzeitig empfohlen [5]. Nach den Leitlinien der ASAS/Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) Gruppe MRT [72, 73] muss für die Definition einer SI im MRT (ASAS-Kriterium für eine SpA [8]) ein Knochenmarksödem im Bereich des ISG gegeben sein [37]. Die Lokalisation ist typischerweise subchondral. Zusätzlich können Knochenerosionen oder entzündliche Läsionen vorliegen. Diese sind allein jedoch keine ausreichenden Kriterien für eine SI [5, 66].

1.4.3.2 Wirbelsäule

Auch zur Detektion entzündlicher Prozesse und Veränderungen der WS ist die MRT von großem Nutzen [74, 75]. Eine Spondylitis anterior bzw. posterior, d.h. entzündliche Läsionen an den WK-Ecken, sowie eine fettige Degeneration, als Folge von abgelaufenen Entzündungen, gelten als wichtigste Zeichen einer SpA. Ebenso können Arthritiden der verschiedenen Wirbel-Gelenke inklusive der Facettengelenke, Spondylodiszitiden (Andersson-Läsionen), die einer Entzündung der WK-Kanten und Bandscheiben entsprechen, sowie Enthesitiden entdeckt werden [14, 37, 66, 75].

1.4.3.3 Periphere Gelenke

In der Peripherie ist die MRT besonders bei der Beurteilung der Sehnenansätze von großer Bedeutung. Zu finden sind schon im Frühstadium von Enthesitiden Verdickungen oder peri-enthesiale Schwellungen, Ödeme am Sehnenansatz und Knochenerosionen [23, 37].

1.4.4 Computertomographie

Mithilfe der Computertomographie (CT) können schon frühe Strukturveränderungen der Knochen, wie Sklerose oder Erosionen, sehr gut dargestellt werden. Gleichzeitig sind Patienten bei dieser Art von Untersuchung einer hohen Strahlendosis ausgesetzt. Daher wird eine CT in der Diagnostik der SpA nur in Ausnahmefällen durchgeführt. So beispielsweise, wenn eine MRT nicht möglich ist und Röntgenuntersuchungen keine ausreichende Information liefert. Zu beachten ist, dass bei der CT im Vergleich zur MRT keine Unterscheidung zwischen aktivem oder inaktivem Prozess möglich ist [14, 37, 66, 70].

1.4.5 Szintigraphie

Bei einer szintigraphischen Untersuchung werden dem Patienten radioaktiv markierte Tracer gespritzt. In Gebieten mit gesteigertem Knochenumsatz reichern sich diese besonders an. So können indirekt Entzündungen im Bereich der Gelenke aufgezeigt werden. In aktuellen Studien zur Diagnostik der SpA wurde jedoch nur ein sehr geringer diagnostischer Nutzen der Szintigraphie festgestellt. Sie bietet keinen Vorteil gegenüber der MRT und wird daher nicht standardmäßig durchgeführt [69, 70, 76].

Tabelle 6 Verschiedene Methoden der Bildgebung: Zeichen der Spondyloarthritis [3]

+ = gut darstellbar, - = schlecht darstellbar, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie

Bildgebende Methode	Lokalisation	Entzündungszeichen	Knöcherner Veränderungen
Röntgen	Axial und peripher	-	++
Sonografie	Peripher	++	+
MRT	Axial und peripher	+++	+
CT	Vor allem axial	-	+++
Szintigraphie	Axial und peripher	++	-

1.5 Laborparameter

1.5.1 HLA-B27

Die Testung des HLA-B27 spielt in der Diagnostik der SpA eine wichtige Rolle. Dabei bedeutet ein Nachweis dieses Antigens noch lange nicht die Diagnose einer SpA. Ungefähr 5 – 6% der hellhäutigen Weltbevölkerung sind HLA-B27-positiv [4]. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass Patienten mit SpA, bei denen HLA-B27 nachgewiesen werden kann, früher und schwerer erkranken, sowie häufiger zusätzlich unter einer akuten anterioren Uveitis oder einer kardialen Beteiligung leiden [18, 19, 77]. Bei Patienten, die HLA-B27-negativ sind, ist der Krankheitsverlauf meist milder. Diese Patienten leiden aber häufiger unter einer Psoriasis oder einer CED [18, 78, 79].

Obwohl die eA zur Gruppe der SpA gehört, konnte bei dieser Erkrankung in mehreren Studien keine bzw. nur eine geringere Assoziation mit dem HLA-B27 festgestellt werden (25 – 80 %) [10, 11, 32, 34, 35, 79, 80]. Die Assoziation mit einer isoliert auftretenden, asymptomatischen SI scheint noch geringer zu sein [11, 34]. Jedoch wird davon ausgegangen, dass ein positives HLA-B27 bei Patienten mit CED einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer SpA bzw. ER darstellt [10, 40, 80].

1.5.2 Entzündungsparameter

Entzündungsparameter wie das CRP oder die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) können als zusätzliches Hilfsmittel für die Diagnostik der SpA/eA hinzugezogen werden. Jedoch weisen nur ungefähr 50% der Patienten mit einer SpA veränderte Entzündungsparameter auf. Trotz einer aktiven, entzündlichen Erkrankung der Gelenke kann das CRP normal sein [10, 66].

Zu beachten ist, dass Medikamente wie Glucocorticosteroide (GC), NSAR und Blocker des Tumor-Nekrose-Faktors (TNF α -Blocker), wie sie bei betroffenen Patienten häufiger zum Einsatz kommen, das CRP erniedrigen und somit die Ergebnisse verfälschen können [66].

1.5.3 Rheumafaktor und Antikörper gegen cyklische citrullinierte Peptide

Eine der häufigsten, die Gelenke betreffenden Autoimmunerkrankungen, ist die RA [81]. Sie stellt damit eine wichtige Differentialdiagnose zu den SpA dar. In der Diagnostik der RA spielen zwei Antikörperklassen eine besonders wichtige Rolle: Der sogenannte RF und die Antikörper gegen cyklische citrullinierte Peptide (Anti-CCP) [82-84]. RF besitzen eine hohe Sensitivität (60 – 80 %) [85]. Da sie auch bei anderen Bindegewebs- und Infektionserkrankungen, sowie bei gesunden, vor allem älteren Menschen nachgewiesen werden können [86-88], ist ihre Spezifität nur eingeschränkt aussagekräftig (66 - 90 %) [85, 86, 89]. In den letzten Jahren haben die Anti-CCP an Bedeutung gewonnen. Bei ähnlicher Sensitivität liegt ihre Spezifität zwischen 90 und 100 % [81, 83-87, 89, 90]. Sie können schon im Frühstadium der RA, bzw. bereits vor Auftreten der ersten Symptome nachgewiesen werden und auf einen schweren Verlauf der Erkrankung mit Gelenkdestruktionen hinweisen [81, 89, 91].

1.6 Screening-Fragebögen

Bisher kann die Diagnose einer eA meist erst sehr spät gestellt werden [5, 65]. Die Entwicklung von Screening-Methoden könnte Abhilfe schaffen.

1.6.1 Screening-Fragebogen für PsA

Der German Psoriatic Arthritis Diagnostic Fragebogen (GEPARD) [92] ist ein im Jahre 2010 von Härle et al. entwickelter Fragebogen für Patienten mit Psoriasis. Er filtert mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 69% diejenigen Patienten heraus, die nicht nur an Psoriasis, sondern zusätzlich an einer damit verbundenen Arthritis leiden. Er soll vom Patienten selbstständig und ohne Beratung durch einen Arzt, ausgefüllt werden und besteht vorwiegend aus dichotomen Fragen, die mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden können. Frage 1 bis 4 erfragen die klinischen Zeichen einer PA, wie Gelenkschmerzen, -schwellung, Rötung und Morgensteifigkeit. Mithilfe der Formulierung „Hatten Sie jemals?“ werden auch Patienten mit wechselhaftem Krankheitsverlauf berücksichtigt. Die Fragen 5 bis 8 befassen sich eher indirekt mit der Arthritis: Hat der Patient schon einmal daran gedacht, dass er an einer Gelenkerkrankung

leiden könnte, hat er dagegen Medikamente eingenommen, wurde deshalb ein Arzt aufgesucht und hat dieser schon die Diagnose einer Arthritis gestellt? Die Fragen 9 bis 13 beziehen sich auf die Zeichen eines ER, d.h. sie fragen nach Dauer und Zeitpunkt des Schmerzes, ob es sich um Ruhe- oder Bewegungsschmerz handelt und ob eine Morgensteifigkeit des Rückens besteht. Zu guter Letzt soll in Frage 14 die Beschwerdedauer in verschiedenen Zeitintervallen angekreuzt werden.

Der Cut-off der GEPARD Studie liegt bei vier oder mehr mit „ja“ beantworteten Fragen. Ab da gilt eine (Psoriasis-)Arthritis als wahrscheinlich und eine weitere Abklärung erscheint sinnvoll.

1.6.2 Screening-Fragebogen für die axiale eA

Alnaqbi et al. entwickelten und validierten 2013 einen Fragebogen, der als Screening-Methode zum Erkennen von spondyloarthritischer Beteiligung bei Patienten mit CED dienen soll, den sogenannten Toronto Axial Spondyloarthritis Questionnaire in Inflammatory Bowel Disease (TASQ-IBD) [93]. Der Fragebogen existiert bisher nur in englischer Sprache und berücksichtigt die ASAS-Kriterien für eine axiale Spondyloarthritis [8]. Gerichtet ist der TASQ-IBD an Patienten, die an einer CED erkrankt sind und jemals unter mindestens drei Monate andauernden Rückenschmerzen oder Rückensteifigkeit litten. Die Fragen können jeweils durch zwei bis drei vorgegebene Antwortmöglichkeiten beantwortet werden und zum Teil durch genauere Angaben (Alter, Zeit, Medikamente) ergänzt werden. Der Fragebogen gliedert sich in drei Teilabschnitte. Der erste Abschnitt beschäftigt sich mit der Art der CED und der bisherigen Therapie. Wurden jemals Biologika wie Infliximab oder Adalimumab zur Therapie der CED eingenommen und wenn ja, welche und wann?

Im zweiten Abschnitt wird nach Details zu Rückenschmerz bzw. -steifigkeit gefragt. Die Fragen berücksichtigen ob die Beschwerden schleichend oder plötzlich begannen und in welchem Alter, sie fragen weiter nach der Dauer der Morgensteifigkeit, nächtlichen Schmerzen, der Lokalisation der Symptomatik, ob eine Besserung durch Bewegung, Ruhe oder anti-entzündliche Medikamente erfolgt, sowie der Familienanamnese für AS.

Abschnitt drei geht schlussendlich auf extra-axiale Manifestationen ein: Wurden jemals eine AS, eine Iritis bzw. Uveitis oder eine Psoriasis diagnostiziert? Waren Gelenke, die Fersen, ganze Finger oder Zehen geschwollen und schmerzhaft, ohne dass eine Verletzung vorausging?

1.7 Therapie der eA

Es existieren bisher nur wenige Studien zur Therapie der eA. Wichtig ist, dass bei der Behandlung sowohl die Symptomatik der CED, als auch die Gelenkbeschwerden berücksichtigt werden müssen. Medikamente, die sich auf beide Bereiche positiv auswirken, stehen somit im Fokus und die Zusammenarbeit von Gastroenterologen und Rheumatologen ist gefordert. Der Typ 1 der peripheren eA verläuft häufig parallel mit den Schüben einer CED. Oftmals verbessern Medikamente, die für die Darmerkrankung angewendet werden, auch die Arthritis [10, 34]. Zur Heilung einer CU wird als ultima ratio häufig eine Kolektomie durchgeführt. Ist der entzündete Darm entfernt, bessert sich oft auch die Entzündung der Gelenke. Sie kann aber auch nach Kolektomie bestehen bleiben oder sogar neu entstehen [10].

First-line Medikamente bei CED sind unter anderem GCs. Sie bessern die Symptomatik der Darmerkrankung. Nebenbei kann eine systemische Therapie mit GC auch zur Linderung von Gelenkbeschwerden führen. Studien kamen hier jedoch zu keinem eindeutigen Ergebnis. Bei einzelnen schmerzhaften Gelenken und insbesondere auch bei einer SI kann die lokale Injektion von GC lindernd wirken [10, 32, 94].

Medikamente der ersten Wahl bei CU sind die sogenannte 5-Aminosalicylsäure (Mesalazin) und ihre Vorstufe Sulfasalazin. Letztere hilft auch bei der Therapie einer milden PA [10, 34]. Für andere bei CED verwendete Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) wie Methotrexat (MTX) und Azathioprin (AZA) existieren nur wenige Studien [94]. MTX kann, wie auch bei der RA und PsA, Beschwerden in den peripheren Gelenken lindern [10]. Die anderen DMARDs scheinen eher keinen bis nur geringen Nutzen für die Therapie der eA zu haben. Vor allem Patienten mit axial betonter eA profitieren nicht [10, 32, 35, 94].

Die PA vom Typ 2 und eine axiale SpA verlaufen unabhängig von der Aktivität der CED, was eine Behandlung erschwert [10, 34]. Die Leitlinien zur Therapie der SpA, insbesondere der AS, empfehlen als Mittel der ersten Wahl NSAR. Diese Medikamente lindern die Schmerzen und helfen dabei, die Gelenkfunktionalität länger zu erhalten [94]. Bei Patienten mit vorbestehenden gastrointestinalen Risikofaktoren sollten NSAR nur mit viel Vorsicht angewendet werden. Sie können Schübe einer CED triggern und ihre Krankheitsaktivität erhöhen [10, 22, 32, 34, 35, 94].

Als besonders wirksame Medikamente für die Behandlung der eA haben sich die sogenannten TNF α - Blocker erwiesen. Sie hemmen TNF α , ein Schlüsselzytokin in der Entzündungsreaktion sowohl im Darm, als auch in den Gelenken von eA-Patienten [25, 94]. Durch welchen Mechanismus TNF α an der Entstehung von eA beteiligt ist, ist jedoch bisher unklar [4]. Leitliniengerecht werden TNF α - Blocker erst eingesetzt, wenn andere Therapien versagt haben [35, 94]. Da NSAR bei Patienten mit CED aber nicht gerne eingesetzt werden, greift man bei diesen Patienten schneller zu den TNF α - Blockern [35]. Sowohl Infliximab als auch Adalimumab wirken sehr effektiv gegen alle Symptome der eA. Etanercept aus derselben Medikamentengruppe scheint jedoch nur wirksam bei SpA, aber zeigt keinen Effekt auf die Darmsymptomatik bzw. verschlimmert diese eventuell sogar [10, 22, 32, 34, 35, 37]. Zwei neuere Medikamente aus der Klasse der TNF α - Blocker sind Golimumab und Certolizumab. Ersteres ist sowohl für die Behandlung von Patienten mit SpA, als auch von Patienten mit CU zugelassen, bei denen die konventionellen Behandlungsmethoden versagt haben [95, 96]. Mehrere Studien ergaben eine Verbesserung der Gelenk- bzw. Darmsymptomatik im Vergleich zu Placebo [95-99]. Certolizumab wird als Second-line Medikament zur Behandlung von SpA und MC eingesetzt [100, 101]. Auch ihm wurde in mehreren Studien Wirksamkeit bei beiden Erkrankungen bestätigt [100, 102-105]. Die Ergebnisse zweier Metaanalysen zweifeln die Wirksamkeit von Golimumab und Certolizumab bei CED jedoch an und bemängeln das Fehlen von Langzeitstudien [106, 107].

Alle TNF α - Blocker weisen ein ähnliches Nebenwirkungsprofil auf. Sie können zu einer erhöhten Anzahl akuter Infektionen führen und chronische Infektionen

reaktivieren. So sollte bei jedem Patient vor Beginn der Therapie eine latente Tuberkulose ausgeschlossen werden [94].

Weitere Biologicals sind Ustekinumab und Secukinumab, monoklonale Antikörper gegen die Interleukine 12 und 23, bzw. Interleukin 17. Ustekinumab ist seit 2009 für die Behandlung der PsA [108, 109] und seit 2016 für die Behandlung von MC [110, 111] zugelassen. In mehreren Studien konnte zudem auch bei Patienten mit AS eine Symptomverbesserung festgestellt werden [112]. Secukinumab findet in der Therapie der PsA und AS Anwendung [113-118]. Bei MC erwies sich das Medikament als wirkungslos und war mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen vergesellschaftet [119].

Physiotherapie spielt für alle Formen der eA eine zusätzliche, sehr große Rolle [32, 94].

1.8 Fragestellung und Zielsetzung

CED sind häufige Krankheitsbilder in gastroenterologischen Praxen oder Kliniken. Ein Teil der betroffenen Patienten leidet zudem an einer entzündlichen Gelenkbeteiligung. Eine eA tritt meist erst nach der Diagnose einer CED in Erscheinung [36, 39]. Genaue Zahlen zur Prävalenz der eA existieren bisher nicht [10]. Das fehlende Bewusstsein für den Zusammenhang von CED und Arthritis seitens der Patienten und zum Teil auch seitens der behandelnden Ärzte, stellt ein Problem dar. Nur wenige Betroffene finden den Weg zum Rheumatologen und zu einer angemessenen Arthritis-Diagnostik/-Therapie.

Bei unbehandelter eA treten teilweise schwere Krankheitsverläufe mit bleibenden Gelenkschäden auf. Damit verbunden ist die Lebensqualität häufig stark eingeschränkt [120]. Demgegenüber stehen die heute guten Therapiemöglichkeiten. Die richtige und auch frühzeitige Diagnostik ist daher unerlässlich.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Prävalenz von SI und SpA in Patienten mit CED im Süd-Württembergischen Raum zu ermitteln. Mithilfe des GEPARD [92] sollte eine Vorselektion der Patienten erfolgen. Der Fragebogen ist ausdrücklich an alle Patienten mit gesicherter CED, unabhängig von arthritischen

Beschwerden, gerichtet. Anschließend folgt eine fachärztliche Untersuchung des selektierten Patientenkollektivs.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine prospektive Querschnittsstudie.

2.2. Patienten

Die Studie wurde der Ethikkommission vorgelegt und erhielt deren Zustimmung (Projekt – Nummer: 054/2014BO2).

Die Rekrutierung der Patienten fand von März 2014 bis Oktober 2016 durch die Mitarbeit der gastroenterologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) und mehrerer, in Süd-Württemberg niedergelassener Facharztpraxen für Gastroenterologie bzw. Allgemeinmedizin statt (siehe Anhang: Zentrumsliste).

Eingeschlossen wurden alle Patienten über 18 Jahre mit gastroenterologisch gesichertem MC oder CU, unabhängig von Geschlecht, Krankheitsdauer und rheumatologischen Beschwerden.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit der unklaren Diagnose Colitis indeterminata, Patienten unter 18 Jahre und Patienten, die nicht in der Lage waren, den Fragebogen selbstständig auszufüllen.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig (siehe Anhang: Einwilligungserklärung). Zu jedem Zeitpunkt der Studie war es den teilnehmenden Patienten möglich, ihre Zustimmung ohne Angabe von Gründen zurückzuziehen, ohne dass sich für sie daraus Nachteile für die weitere medizinische Versorgung ergaben.

2.3 Studienablauf und Datenerhebung

2.3.1 Fragebögen

2.3.1.1 Fragebogen 1

An das gesamte Kollektiv von 400 Patienten mit gesichertem MC oder CU wurde zunächst ein Fragebogen 1 mit zugehörigem Aufklärungsschreiben ausgeteilt (siehe Anhang: Einwilligungserklärung, Fragebogen 1). Diese Aufgabe übernahmen die beteiligten Gastroenterologen. Darauf waren Name, Geburtsdatum und Telefonnummer des jeweiligen Patienten zu vermerken.

Fragebogen 1 orientiert sich am GEPARD [92] (siehe Abschnitt 1.4.1). Er wurde von den Patienten selbstständig (d.h. ohne Beratung durch einen Arzt) ausgefüllt. Da die eA, wie die PsA zur Gruppe der SpA zählt und sich zwischen den beiden Erkrankungen viele Überschneidungen finden, [1-4, 7] entschieden wir uns für die Verwendung des GEPARD als passendes Tool zur Vorselektion der Patienten in unserer Studie. Mithilfe desselben Fragebogens wurde in der rheumatologischen Abteilung des UKT 2011 bereits eine Studie mit sehr ähnlichem Aufbau zur Prävalenz der PsA durchgeführt [121].

Speziell in unserer Studie wurde der GEPARD durch zwei weitere Fragen ergänzt (siehe Anhang: Fragebogen 1): „An welcher Erkrankung leiden Sie – Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa?“ und eine weitere, die die aktuelle Aktivität der CED („nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr aktiv“) abfragte. Diese letzte Frage sollte vom behandelnden Arzt beantwortet werden.

2.3.1.2 Fragebogen 2

Zusätzlich wurde jeder Patient durch das jeweilige Zentrum mündlich befragt, ob bei ihm jemals die Diagnose einer eA gestellt wurde und/oder ob er sich schon einmal bei einem Rheumatologen in Behandlung befunden habe.

Für Patienten, die diese Frage bejahten, war eine erneute Vorstellung in unserem Zentrum nicht zwingend nötig. Sie wurden von uns aber ebenfalls in der Studie berücksichtigt und erhielten zu diesem Zweck zusätzlich einen Fragebogen 2 (siehe Anhang: Fragebogen 2). Dieser erfragt wichtige Details zur eA. Die ersten

vier Fragen beschäftigen sich mit dem Alter des Patienten, in dem CED und Gelenkbeschwerden zum ersten Mal auftraten.

- In welchem Alter wurde die Diagnose eA erstmals gestellt,
- von wem wurde sie gestellt (Rheumatologe, Orthopäde, Gastroenterologe, Anderer)?
- Frage 7 erfragt die Einnahme verschiedener bei der eA gebräuchlicher Medikamente (siehe Anhang: Fragebogen 2) inklusive deren Einnahmedauer und den Grund für ein eventuelles Absetzen, als da wären Nebenwirkung, Ineffektivität oder Sonstiges.
- In den letzten drei Fragen soll der Patient anhand von Zahlen von 0 bis 10 die Gelenkschmerzen, die Aktivität der CED und die Aktivität der eA innerhalb der letzten zwei Wochen einschätzen. Hierbei steht 0 für „keine Schmerzen“ bzw. „keine Aktivität“ und 10 für „stärkste Schmerzen“ bzw. „sehr aktiv“.

Zur internen Identifikation erhielt jeder Fragebogen zwei Nummern. Die erste ist die Zentrumsnummer der jeweiligen Praxis oder Ambulanz, die von uns zugeteilt wurde. Die zweite Nummer wird im jeweiligen Zentrum fortlaufend weitergeführt, so dass beispielsweise der erste Patient aus Zentrum 1 die Nummer 1/1 erhält.

2.3.3 Anamnese und Klinische Untersuchung

Der Cut-off von ≥ 4 wurde für unsere Studie aus dem GEPARD übernommen. Jeder Patient, der auf seinem Fragebogen mindestens viermal „ja“ angekreuzt und sich noch nie in rheumatologischer Behandlung befunden hatte, das heißt Fragebogen 2 nicht ausgefüllt hatte, wurde in einem Zeitraum von einer Woche bis sechs Monaten nach Ausfüllen des Fragebogens angerufen, um einen einmaligen Termin in der rheumatologischen Ambulanz des UKT zu vereinbaren.

2.3.3. Ablauf der Untersuchung am UKT

Die Untersuchung der teilnehmenden Patienten wurde immer durch denselben Rheumatologen durchgeführt. Nach einer ausführlichen Anamnese inklusive

Familien- und Medikamentenanamnese, wurde eine klinische Untersuchung nach gängigen Standards durchgeführt.

Jedem Patienten wurde zudem Blut abgenommen. Neben Blutbild mit Differential-Blutbild wurden die Werte für Retentionsparameter, Gerinnungsmarker, Elektrolyte, Transaminasen, Bilirubin, Kreatinkinase, Laktatdehydrogenase, Gesamt-Eiweiß, Blutfette und Schilddrüsenwerte bestimmt. Zusätzlich wurde eine Eiweißelektrophorese durchgeführt und die Werte für Entzündungsparameter wie CRP (mg/dl), BSG (mm/h), sowie der Status spezieller, in der rheumatologischen bzw. gastroenterologischen Diagnostik und Differentialdiagnostik relevanter Antikörper wie, RF, Anti-CCP, Antinukleäre Antikörper (ANA), Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA) und Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper (ASCA) erhoben. Bei jedem Patienten wurde zudem eine HLA-B27-Bestimmung durchgeführt.

2.3.3.1 Diagnosekriterien

Für die Diagnose einer SpA wurden die ASAS - Kriterien [8, 9] verwendet und insbesondere die Ergebnisse der Bildgebung berücksichtigt. Eine SI wurde röntgenologisch nach den modifizierten NYK [21] oder mittels MRT diagnostiziert. Für die Diagnostik der PA wurden sowohl die Ergebnisse der klinische Untersuchung, als auch der sonographischen und gegebenenfalls MRT herangezogen.

2.3.3.2 Bildgebung

Bei klinischem Verdacht auf eine PA wurde eine Arthrosonographie, inklusive Dopplersonographie, der betroffenen Gelenke durchgeführt. Verwendet wurde hierfür ein hochauflösendes Ultraschallgerät mit einem 9-13 MHz Schallkopf (MyLab70; ESAOTE; Italien). Ebenso erfolgte, im Rahmen der klinischen Routineuntersuchung bei Verdacht auf eine Arthritis eine konventionelle Röntgenuntersuchung der betroffenen Region oder der ISG. War der Befund nach diesen beiden Untersuchungen weiterhin unklar oder bestand der Verdacht

auf eine Enthesitis oder eine Beteiligung der Wirbelsäule, wurde zusätzlich eine MRT durchgeführt. Hierfür wurde eine MRT mit Kontrastmittelgabe ergänzt.

2.4 Verwendete Software und statistische Methoden

Mithilfe einer Datenbank von Microsoft Access© wurden die Ergebnisse der Befragungen digital abgespeichert.

Zur korrekten Fortführung und späteren Analyse der Datenbank wurden hier die Zentrumsnummer/Patientennummer, Alter und Geschlecht der Patienten festgehalten, sowie alle Fragen aus den beiden oben beschriebenen Fragebögen übernommen. Die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 24.0©. Die Grafiken wurden mit Microsoft Word© erstellt.

Für die weitere Auswertung wurde Microsoft Excel© verwendet. Die Ergebnisse der Fragebögen aus der Access-Datenbank wurden übernommen und sämtliche Ergebnisse aus den klinischen Untersuchungen wurden manuell in Tabellen übertragen.

Für nominale Parameter wurde eine deskriptive Statistik mit Bestimmung der Häufigkeiten durchgeführt. Ordinale und stetige Variablen waren in der vorliegenden Studie nicht normalverteilt, weshalb für sie jeweils Median, Minimal- und Maximalwert bestimmt wurden.

Vergleiche zweier stetiger Variablen wurden unter Verwendung des Mann-Whitney-Tests durchgeführt, nominale Parameter mithilfe des Chi-Quadrat-Test nach Pearson (χ^2 -Test) und nach Möglichkeit des Fisher-Exakt-Test verglichen. Für die Ergebnisse wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0.05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1. Patientenrekrutierung

Insgesamt wurden von März 2014 bis Oktober 2016 400 Patienten aus neun Zentren rekrutiert (Anhang: Zentrumsliste), davon 47,8% aus der gastroenterologischen Ambulanz des UKT und 52,2% aus sieben Praxen von niedergelassenen Gastroenterologen und einer hausärztlichen Praxis mit gastroenterologischem Schwerpunkt (Tabelle 7). Die Untersuchung der teilnehmenden Patienten wurde immer durch denselben Rheumatologen (Th. Xenitidis) durchgeführt.

Tabelle 7 Häufigkeitsverteilung der Patienten entsprechend ihrer zuweisenden Zentren. UKT = Universitätsklinikum Tübingen

Zuweiser	Patientenzahl
Gastroenterologie UKT	191 (47,8 %)
Niedergelassene Fachärzte	209 (52,2 %)
Gesamtzahl	400 (100 %)

3.2 Studienverlauf

Insgesamt nahmen 422 Patienten an der Studie teil. Vierhundert von ihnen erfüllten die Einschlusskriterien, 22 mussten ausgeschlossen werden, da eine Einverständniserklärung fehlte oder die Patienten an einer nicht eindeutig klassifizierbaren CED litten (Colitis indeterminata).

Von den gültigen 400 Patienten hatten 235 (58,8%) auf Fragebogen 1 mindestens vier der Fragen mit „ja“ beantwortet. Von diesen 235 Patienten gaben wiederum 45 (19,1%) an, schon einmal in rheumatologischer Behandlung gewesen zu sein. Sie beantworteten zusätzlich auch Fragebogen 2.

Einhundertneunzig der 235 Patienten (80,9%) waren noch nie in rheumatologischer Behandlung gewesen. Bei ihnen bestand, aufgrund ihres positiv gewerteten Fragebogens, der Verdacht auf eine eA. Sie wurden telefonisch kontaktiert und zu einer ambulanten Vorstellung eingeladen.

Weitere 2 Patienten hatten Fragebogen 2 ausgefüllt, d.h. sie waren bereits in rheumatologischer Behandlung, obwohl sie weniger als vier Fragen auf Fragebogen 1 mit „ja“ beantwortet hatten (Abbildung 2).

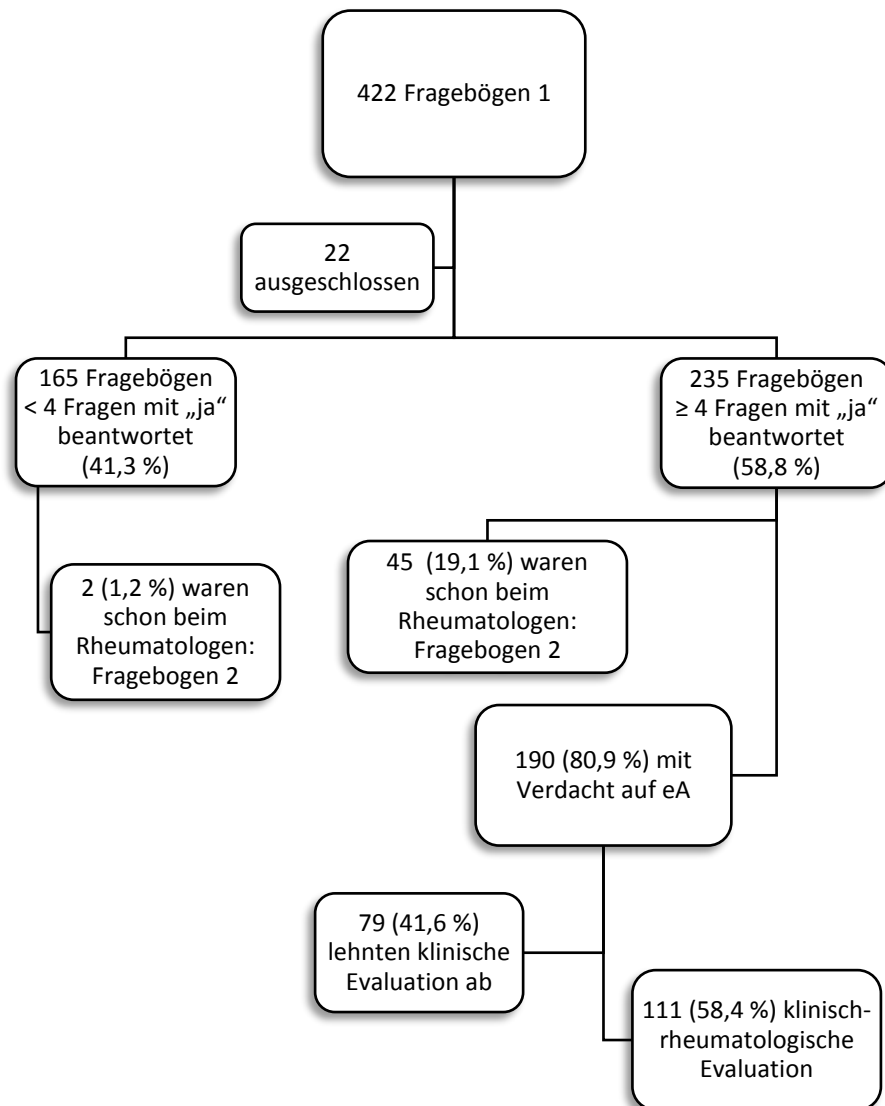


Abbildung 2 Studienverlauf, aufgeteilt entsprechend der Ergebnisse aus Fragebogen 1 und weiterer Untersuchungsmethoden. eA = enteropathische Arthritis

3.3 Charakteristika des Patientenkollektivs

3.3.1 Verteilung von Alter, Geschlecht und Zuweiser

Beim Gesamtkollektiv der Patienten ergab sich ein medianes Alter von 45 (18 - 78) Jahren. Vierzehn Patienten (3,5 %) machten keine Angabe zum Alter. Die Patienten, die von der gastroenterologischen Ambulanz des UKT rekrutiert wurden, waren im Median 9 Jahre älter, als die im niedergelassenen Bereich

rekrutierten. Insgesamt überwog das weibliche Geschlecht (214 Patienten; 53,5 %) gegenüber dem männlichen (186 Patienten; 46,5 %) leicht. Auffallend war die unterschiedliche Geschlechterverteilung in den beiden großen Zuweisergruppen. Während bei den Patienten der Gastroenterologie des UKT beide Geschlechter jeweils etwa die Hälfte stellten (103/191 Männer, 53,9 %; 88/191 Frauen 46,1 %), überwog die Zahl der weiblichen Studienteilnehmer in den ambulanten Praxen deutlich mit 60,3 % (126/209 Patienten) gegenüber der Zahl der männlichen mit 39,7 % (83/209) (Tabelle 8).

Tabelle 8 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs über Geschlecht, Alter (in Jahren mit Median, Minimum und Maximum). Vergleich zwischen den unterschiedlichen Zuweisern. k.A. = keine Angabe, UKT = Universitätsklinikum Tübingen

		UKT Gastroenterologie	Niedergelassene Fachärzte	Gesamtheit
Anzahl der Patienten		191 (47,8 %)	209 (52,2 %)	400 (100 %)
Geschlecht	Männer	103 (53,9 %)	83 (39,7 %)	186 (46,5 %)
	Frauen	88 (46,1 %)	126 (60,3 %)	214 (53,5 %)
Alter		51 (18 – 77)	42 (18 – 78)	45 (18 – 78) k.A. n=14 (3,5 %)

3.3.2 Verteilung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Insgesamt nahmen 276 Patienten mit MC (69,0 %) und 124 Patienten mit CU (31,0 %) an der Studie teil.

Unter den im UKT rekrutierten Patienten fanden sich verhältnismäßig mehr Patienten mit MC (78,0 % im Vergleich zu 22,0 % CU), als unter den Patienten aus dem niedergelassenen Bereich (60,8 % MC im Vergleich zu 39,2 % CU) (Tabelle 9). Dieses Ergebnis erwies sich als signifikant ($p < 0.001$).

Tabelle 9 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs bezüglich der Verteilung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Vergleich zwischen den unterschiedlichen Zuweisern. UKT = Universitätsklinikum Tübingen

	UKT Gastroenterologie	Niedergelassene Fachärzte	Gesamtheit
Morbus Crohn	149 (78,0 %)	127 (60,8 %)	276 (69,0 %)
Colitis ulcerosa	42 (22,0 %)	82 (39,2 %)	124 (31,0 %)

3.3.3 Auswertung Fragebogen 1

Insgesamt beantworteten 58,8 % aller Patienten mindestens vier Fragen des Fragebogens mit „ja“. In diesem Fall wurde der Fragebogen als positiv gewertet. Einen positiven Fragebogen hatten 64,9 % (124/191) der Patienten aus dem klinischen und 53,1 % (111/209) der Patienten aus dem niedergelassenen Bereich.

Im Median wurden im gesamten Kollektiv von 400 Patienten 4 der insgesamt 13 Fragen mit „ja“ beantwortet (0 - 13). Die Patienten des UKT beantworteten im Median eine Frage mehr mit „ja“ als die Patienten der niedergelassenen Fachärzte (Tabelle 10). Es ergab sich mittels Mann-Whitney-U-Test eine Signifikanz ($p = 0.014$).

Tabelle 10 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs bezogen auf die Auswertung von Fragebogen 1. Vergleich zwischen den unterschiedlichen Zuweisern. Max. = Maximum, Min. = Minimum, UKT = Universitätsklinik Tübingen

	UKT Gastroenterologie	Niedergelassene Fachärzte	Gesamtheit
Positiv ≥ 4 Fragen mit „ja“ beantwortet	124 (64,9 %)	111 (53,1 %)	235 (58,8 %)
Negativ ≤ 4 Fragen mit „ja“ beantwortet	67 (35,1 %)	98 (46,9 %)	165 (41,3 %)
Anzahl aller mit „ja“ beantworteter Fragen (Median, Min. – Max.)	5 (0 – 13)	4 (0 – 13)	4 (0 – 13)

Zwischen Patienten mit MC und CU fanden sich sowohl zwischen der Menge der als positiv gewerteten Fragebögen 1, als auch zwischen den Medianen der Anzahl aller mit „ja“ beantworteten Fragen keine, bzw. nur unmerkliche Unterschiede (Tabelle 11). Es wurde kein Signifikanzniveau erreicht ($p = 0.856$).

Tabelle 11 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs bezogen auf die Auswertung von Fragebogen 1. Vergleich zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Max. = Maximum, Min. = Minimum

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Gesamtheit
Positiv ≥ 4 Fragen mit „ja“ beantwortet	161 (58,3 %)	74 (59,7 %)	235 (58,8 %)
Negativ ≤ 4 Fragen mit „ja“ beantwortet	115 (41,7 %)	50 (40,3 %)	165 (41,3 %)
Anzahl aller mit „ja“ beantworteter Fragen (Median, Min. – Max.)	4 (0 – 13)	4 (0 – 13)	4 (0 – 13)

3.3.4 Auswertung der Krankheitsaktivität der CED

Bei 333 (83,3%) der Patienten wurde durch den behandelnden Gastroenterologen die Krankheitsaktivität der CED angegeben. Von den 333 Patienten wurden 150 (45,0 %) im UKT betreut, 183 (55,0 %) von niedergelassenen Gastroenterologen. Bei den meisten Patienten zeigte sich die CED „nicht“ (30,0 %), „wenig“ (36,7 %) oder „mäßig“ (24,9 %) aktiv. Nur bei wenigen (8,4 %) wurde die CED als „sehr aktiv“ eingestuft, davon im niedergelassenen Bereich (21/183, 11,5 %) etwas häufiger als im klinischen (7/150, 4,7 %; $p = 0.282$) (Abbildung 3).

Krankheitsaktivität der CED - Zuweiser im Vergleich

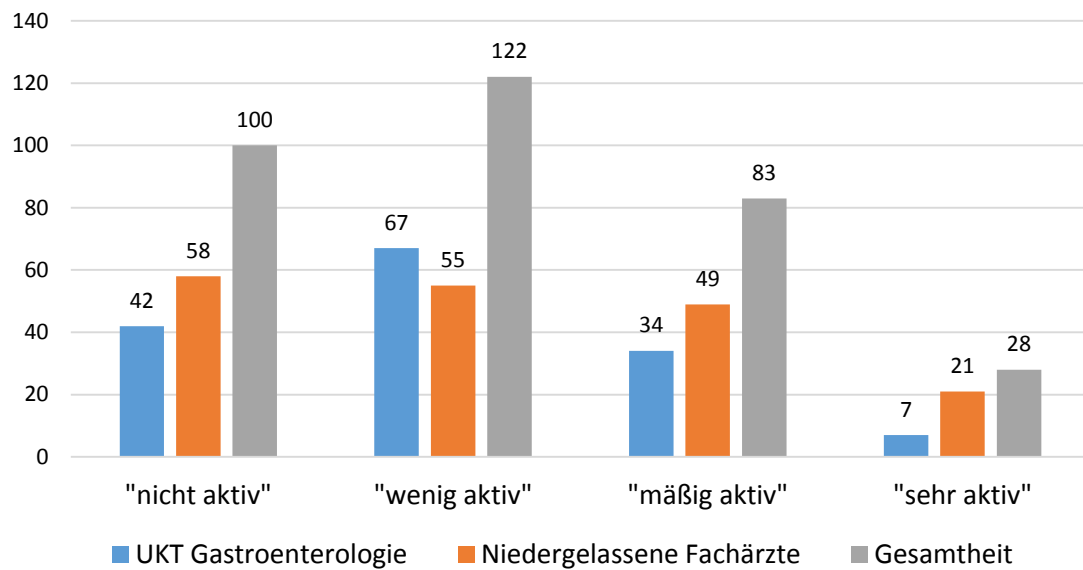


Abbildung 3 Auswertung der Krankheitsaktivität der CED des Gesamtkollektivs. Vergleich zwischen den unterschiedlichen Zuweisern. Gesamtpatientenzahl 333 (k.A. n=67). CED = Chronisch entzündliche Darmerkrankung, k.A. = keine Angabe, UKT = Universitätsklinikum Tübingen

Patienten mit CU wiesen etwas häufiger „keine“ Krankheitsaktivität auf (37,4 %) als jene mit MC (26,9 %). Letztere zeigten dafür häufiger eine „mäßige“ Krankheitsaktivität (28,6 % im Vergleich zu 16,2 %; $p = 0.073$) (Abbildung 4).

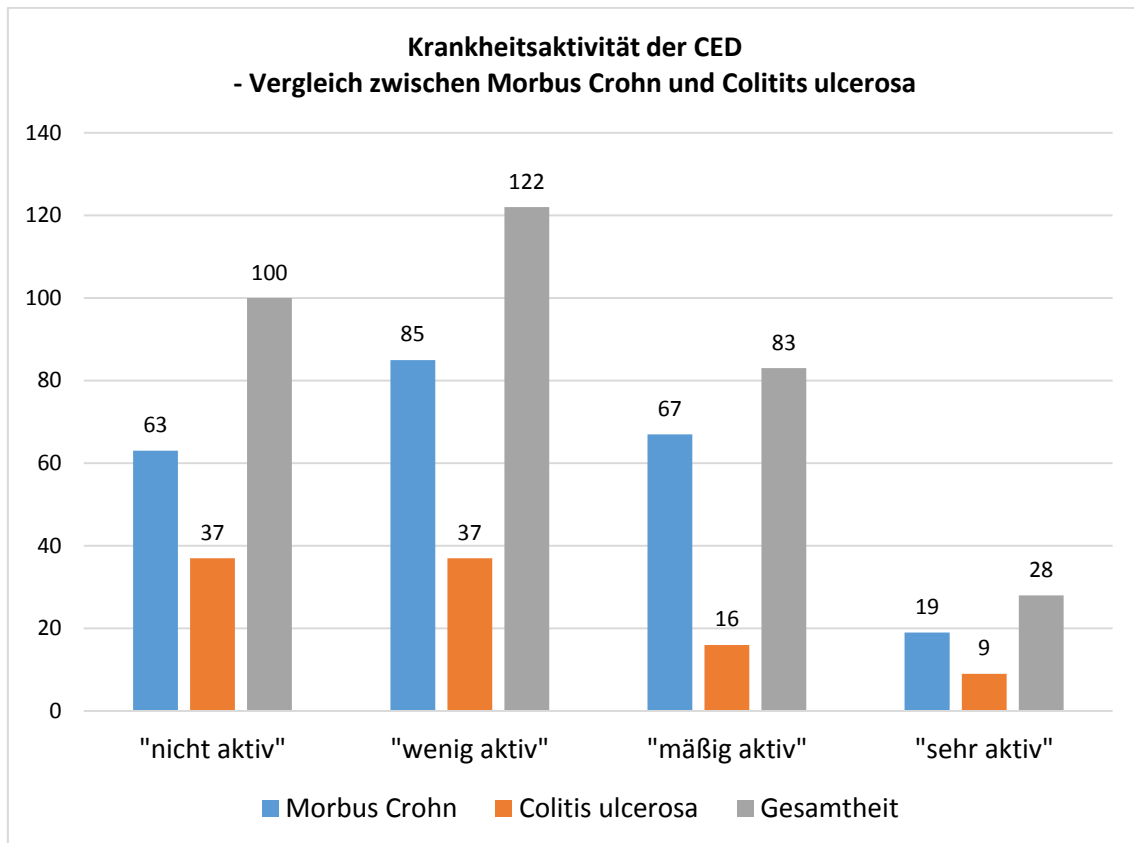


Abbildung 4 Auswertung der Krankheitsaktivität der CED. Vergleich zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Gesamtpatientenzahl 333 (k.A. der Krankheitsaktivität n=67). CED = Chronisch entzündliche Darmerkrankung, k.A. = keine Angaben.

3.4 Patientenkollektiv mit positiv gewertetem Fragebogen 1

Als positiv wurde der Fragebogen 1 gewertet, wenn vom Patienten mindestens vier Fragen mit „ja“ beantwortet wurden. Fünfundvierzig der insgesamt 235 (19,1 %) Patienten mit positivem Fragebogen befanden sich zum Zeitpunkt der Befragung bereits in rheumatologischer Behandlung. Sie hatten daher zusätzlich Fragebogen 2 ausgefüllt. Bei 190 (80,9 %, n = 235) bestand der Verdacht auf eine bisher nicht diagnostizierte eA. Sie wurden zur klinischen Untersuchung durch den Rheumatologen eingeladen. 41,6 % von ihnen (79/190) lehnten eine Untersuchung ab oder erschienen nicht zum vereinbarten Termin in der Klinik. Diese Patienten wurden später mit in die Gruppe der Patienten ohne eA gezählt, da offensichtlich der Leidensdruck nicht hoch war. Insgesamt wurden letztendlich 111 der 190 Patienten (58,4 %) mit positivem Fragebogen 1 klinisch evaluiert (siehe Abbildung 2).

3.4.1 Charakteristika der klinisch evaluierten Patienten

Im folgenden Abschnitt, sollen die Charakteristika der 111 klinisch untersuchten Patienten genauer betrachtet werden. Besonders hervorgehoben werden sollen die Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne eA.

3.4.1.1 Anteil der Patienten mit eA

Bei 44,1 % (49/111) der klinisch untersuchten Patienten konnte der Verdacht auf eine eA mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung, Labor und Bildgebung erhärtet werden.

3.4.1.2 Zuweiser

Einundsechzig (55,0 %) der 111 klinisch evaluierten Patienten wurden in der gastroenterologischen Ambulanz des UKT rekrutiert. Bei 30 (49,2 %) von ihnen bestätigte sich der Verdacht auf eine eA. Die restlichen 50 (45,0 %, n = 111) Patienten wurden von den niedergelassenen Ärzten rekrutiert. Von ihnen konnte bei 19 (38,0 %, n = 50) eine eA nachgewiesen werden.

3.4.1.3 Verteilung von Alter und Geschlecht

Das mediane Alter betrug in der Gruppe der klinisch evaluierten Patienten 49 Jahre (18 - 78). Patienten mit eA waren im Median 0,5 Jahre jünger als Patienten ohne arthritische Beteiligung (p = 0.467) (Tabelle 6).

Insgesamt fanden sich unter den klinisch evaluierten Patienten 46 Männer (41,4 %, n = 111) und 65 Frauen (58,6 %, n = 111; p = 0.699). Ähnlich stellte sich diese Verteilung in den Untergruppen der Patienten mit und ohne eA dar (p = 0.699) (Tabelle 12).

Tabelle 12 Demographische Daten der klinisch untersuchten Patienten. Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Diagnose eA. Numerische Variablen in Jahren mit Angabe von Median, Minimum und Maximum. 0 Jahre = weniger als 1 Jahr, negative Zahlen bei Dauer von ED CED bis EM Gelenkschmerz = Gelenkschmerzen traten vor ED CED auf. CED = Chronisch entzündliche Darmerkrankung, CU = Colitis ulcerosa, eA = enteropathische Arthritis, ED = Erstdiagnose, EM = Erstmanifestation, k.A. = keine Angabe, MC = Morbus Crohn, n.s. = nicht signifikant.

Diagnose		eA	Keine eA	Signifikanz	Gesamtheit
Anzahl der Patienten		49 (44,1 %)	62 (55,9 %)	-	111 (100 %)
Alter		49 (18 – 72)	49,5 (18 – 78)	n.s.	49 (18 – 78)
Geschlecht	Männer	19 (38,8 %)	27 (43,5 %)	n.s.	46 (41,4 %)
	Frauen	30 (61,2 %)	35 (56,5 %)		65 (58,6 %)
CED	MC	34 (69,4 %)	38 (61,3 %)	n.s.	72 (64,9 %)
	CU	15 (30,6 %)	24 (38,7 %)		39 (35,1 %)
	Alter bei ED	26 (12 – 67)	28 (14 – 75)	n.s.	27 (12 – 75)
	Erkrankungsdauer in Jahren (ab ED bis Untersuchung)	16 (0 – 41)	16 (0 – 41)	n.s.	16 (0 – 41)
	Hautbeteiligung	10 (20,4 %)	10 (16,1 %)	n.s.	20 (18,0 %)
	Augenbeteiligung	5 (10,2 %)	6 (9,7 %)	n.s.	11 (9,9 %)
	Alter bei EM	36,5 (7 – 71) k.A. n = 1	43 (18 – 78)	p = 0.033	41,5 (7 – 78) k.A. n = 1
Gelenk- schmerzen	Erkrankungsdauer (ab EM bis Untersuchung)	3 (0 – 43) k.A. n = 1	2,5 (0 – 27)	n.s.	3 (0 – 43) k.A. n = 1
	Dauer von ED CED bis EM Gelenkschmerzen	3 (-17 – 37) k.A. n = 1	11 (-8 – 40) k.A. n = 1	p = 0.006	7 (-17 – 40) k.A. n = 2

3.4.1.4 Charakteristika der CED

35,1% (39/111) litten unter CU, 64,9% (72/111) unter MC. Unter den 49 Patienten, bei denen eine eA neu diagnostiziert werden konnte, befanden sich 15 Patienten (30,6 %) mit CU und 34 (69,4 %) mit MC. Zwischen den Gruppen der Patienten mit eA und denen ohne eA bestand keine Signifikanz

Das mediane Erkrankungsalter bei Erstdiagnose (ED) der CED betrug bei den klinisch evaluierten Patienten 27 (12 - 75). Dabei waren Patienten mit eA zum

Zeitpunkt der ED im Median zwei Jahre jünger als Patienten ohne eA. ($p = 0.451$). Die Erkrankungsdauer der CED, d.h. die Zeitdauer vom Zeitpunkt der ED bis zum Zeitpunkt der Untersuchung im Rahmen der Studie, belief sich im Median auf 16 Jahre (0 - 41) (Tabelle 12).

3.4.1.4.1 Aktivität der CED

Für die meisten der untersuchten Patienten gaben die behandelnden Fachärzte die Aktivität der CED als „nicht“ (18,9 %), „wenig“ (36,0 %) oder „mäßig“ (22,5 %) an. Nur bei 5,4 % wurde die CED als „sehr aktiv“ eingestuft. Zwischen den Patienten mit und ohne eA zeigte sich eine ähnliche Verteilung ($p = 0.616$). Bei insgesamt 19 Patienten fehlten Informationen zur Krankheitsaktivität der CED (Abbildung 5).

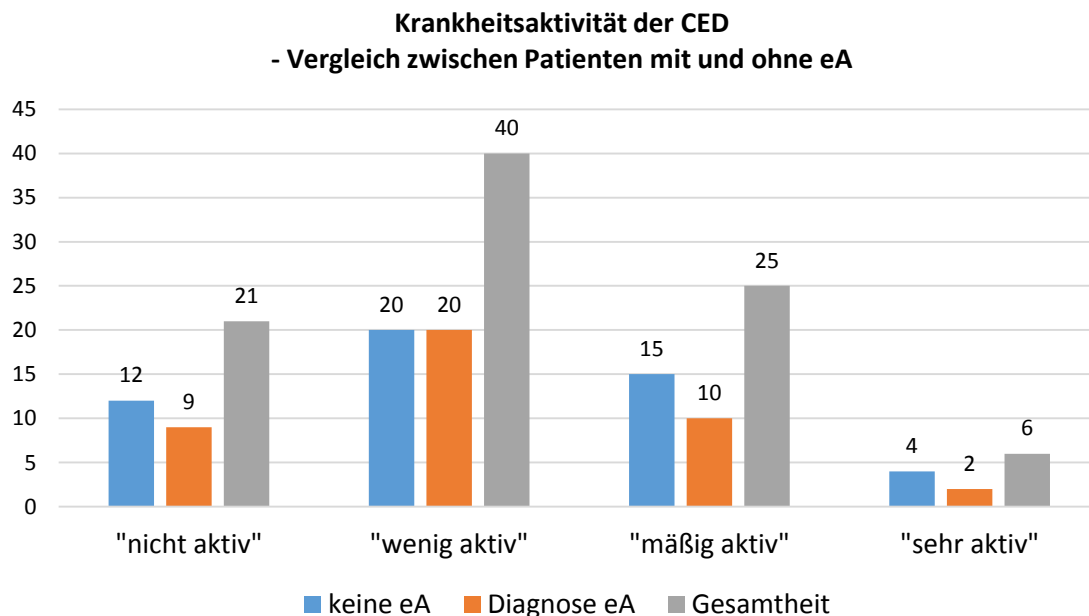


Abbildung 5 Auswertung der Krankheitsaktivität der CED beim Kollektiv der klinisch evaluierten Patienten. Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Diagnose eA. Gesamtpatientenzahl 111 (k.A. n=19). CED = Chronisch entzündliche Darmerkrankung, eA = enteropathische Arthritis, k.A. = keine Angaben.

3.4.1.4.2 Mitbeteiligung der Haut bei CED

Anamnestisch oder klinisch konnte bei 20 (18,0 %) der 111 untersuchten Patienten anamnestisch oder klinisch eine Hautbeteiligung festgestellt werden

(Tabelle 6). Acht (7,2 %) hatten schon einmal ein Erythema nodosum, zwei (1,8 %) ein Pyoderma gangrinosum, vier (3,6 %) orale Aphten, zwei (1,8 %) eine Psoriasis und vier (3,6 %) eine Papulopustulose aufgewiesen.

Bei den Patienten ohne eA hatten 16,1 % (10/62) passager Zeichen einer Hautbeteiligung geboten, davon drei (4,8 %) ein Erythema nodosum, vier (6,5 %) orale Aphten, einer (1,6 %) Psoriasis und zwei (3,2%) eine Papulopustulose.

Der Anteil der Patienten mit Hautbeteiligung lag beim Patientenkollektiv mit eA bei 20,4 % (10/49). Fünf (10,2 %) der Patienten mit eA hatten ein Erythema nodosum, zwei (4,1 %) ein Pyoderma gangrinosum, einer (2,0 %) eine Psoriasis und zwei (4,1 %) eine Papulopustulose. Bezüglich des Auftretens einer Hautbeteiligung in den Gruppen der Patienten mit und ohne eA ließ sich keine Signifikanz nachweisen ($p = 0.218$).

3.4.1.4.3 Mitbeteiligung der Augen bei CED

Elf (9,9 %) der 111 untersuchten Patienten hatten eine, teils ein-, teils beidseitige, Augenbeteiligung angegeben (Tabelle 6), davon vier (3,6 %) eine nicht näher spezifizierte Uveitis, zwei (1,8 %) eine Iritis, einer (0,9 %) eine Episkleritis und vier (3,6 %) rezidivierende Konjunktivitiden.

Bei den Patienten ohne eA berichteten sechs (9,7 %) über eine Mitbeteiligung der Augen. Drei (4,8 %) über eine nicht näher spezifizierten Uveitis und weitere drei (4,8 %) über rezidivierende Konjunktivitiden. Bei den Patienten mit eA hatten fünf Patienten eine Augenbeteiligung, davon zwei (4,1 %) eine Iritis und je ein (2 %) Patient eine Episkleritis, einer eine nicht näher spezifizierte Uveitis und einer eine rezidivierende Konjunktivitis ($p = 0.320$).

3.4.1.5 Charakteristika der Gelenkbeteiligung

Bei den 111 klinisch evaluierten Patienten traten die Gelenkbeschwerden im Median erstmals im Alter von 41,5 Jahren auf. Der jüngste Patient war bei der EM 7 Jahre alt gewesen, der älteste 78 Jahre. Die Patienten mit eA (36,5 Jahre) waren bei EM im Median 6,5 Jahre jünger als diejenigen ohne eA (43 Jahre) ($p = 0.033$). Die Gesamtdauer der Arthralgien, d.h. vom Zeitpunkt der Erstmanifestation (EM) bis zum Zeitpunkt der Untersuchung im Rahmen unserer

Studie, betrug im Median 3 Jahre (0 - 43). Hierbei zeigte sich zwischen den Patienten mit und denen ohne eA keine Signifikanz ($p = 0.088$) (siehe Tabelle 6). Im Median lagen beim Patientenkollektiv der untersuchten Patienten 7 Jahre zwischen der ED der CED und dem Beginn der Gelenkschmerzen (17 – 40). Bei 16 der 111 untersuchten Patienten traten die Gelenkschmerzen schon vor der Diagnose CED auf (bis zu 17 Jahre). Davon hatten 9 eine eA und 7 keine. Bei den Patienten mit eA betrug die Zeitspanne zwischen Darm- und Gelenkbeteiligung im Median nur 3 Jahre (-17 - 37), während sie bei den Patienten ohne eA im Median 11 Jahre betrug (-8 - 40) ($p = 0.006$) (Tabelle 12).

3.4.1.5.1 Zusammenhang zwischen Arthralgien und Schub der CED

Insgesamt gaben nur zehn (9,0 %, $n = 111$) Patienten an, ihre Gelenkbeschwerden im Zusammenhang mit der Aktivität ihrer CED zu sehen. Bei einem dieser Patienten konnte sich der Verdacht auf eine eA nicht bestätigen lassen, bei neun wurde eine eA diagnostiziert (18,4 %, 9/49 Patienten mit eA). Darunter war einer der Patienten mit axialer eA (6,3 %, 1/16 Patienten mit axialer eA), vier der Patienten mit eA vom peripheren Typ (25,0 %, 4/16 Patienten mit peripherer eA) und vier der Patienten mit sowohl axialer als auch peripherer Beteiligung (23,5 %, 4/17 Patienten mit sowohl axialer, als auch peripherer Beteiligung).

3.4.1.5.2 Betroffene Gelenke

In Abbildung 5 sind die Gelenke bzw. Gelenkgruppen aufgezeigt, die von den Patienten als schmerzhaft angegeben wurden. Besonders häufig waren bei allen Patienten die Knie (42,3 %) betroffen, direkt gefolgt von der LWS (36,0 %), den Handgelenken (31,5 %) und den PIP der Hand (31,5 %). Weitere häufig genannte Regionen waren die Schultern (21,6 %), die MCP (20,7 %), die distalen Interphalangealgelenke (DIP) der Hand (20,7 %) und die Sprunggelenke (22,5 %).

Patienten, bei denen die Verdachtsdiagnose eA verworfen wurde, hatten in über der Hälfte der Fälle LWS-Beschwerden (60,6 %). Patienten mit eA gaben neben Schmerzen in der LWS (49,0 %), v.a. Schmerzen in den Knien (49,0 %), den

Handgelenken (38,8 %) und den proximalen Interphalangealgelenken (PIP) der Hand (38,8 %) an (Abbildung 6).

Schmerzhafte Gelenke der klinisch evaluierten Patienten

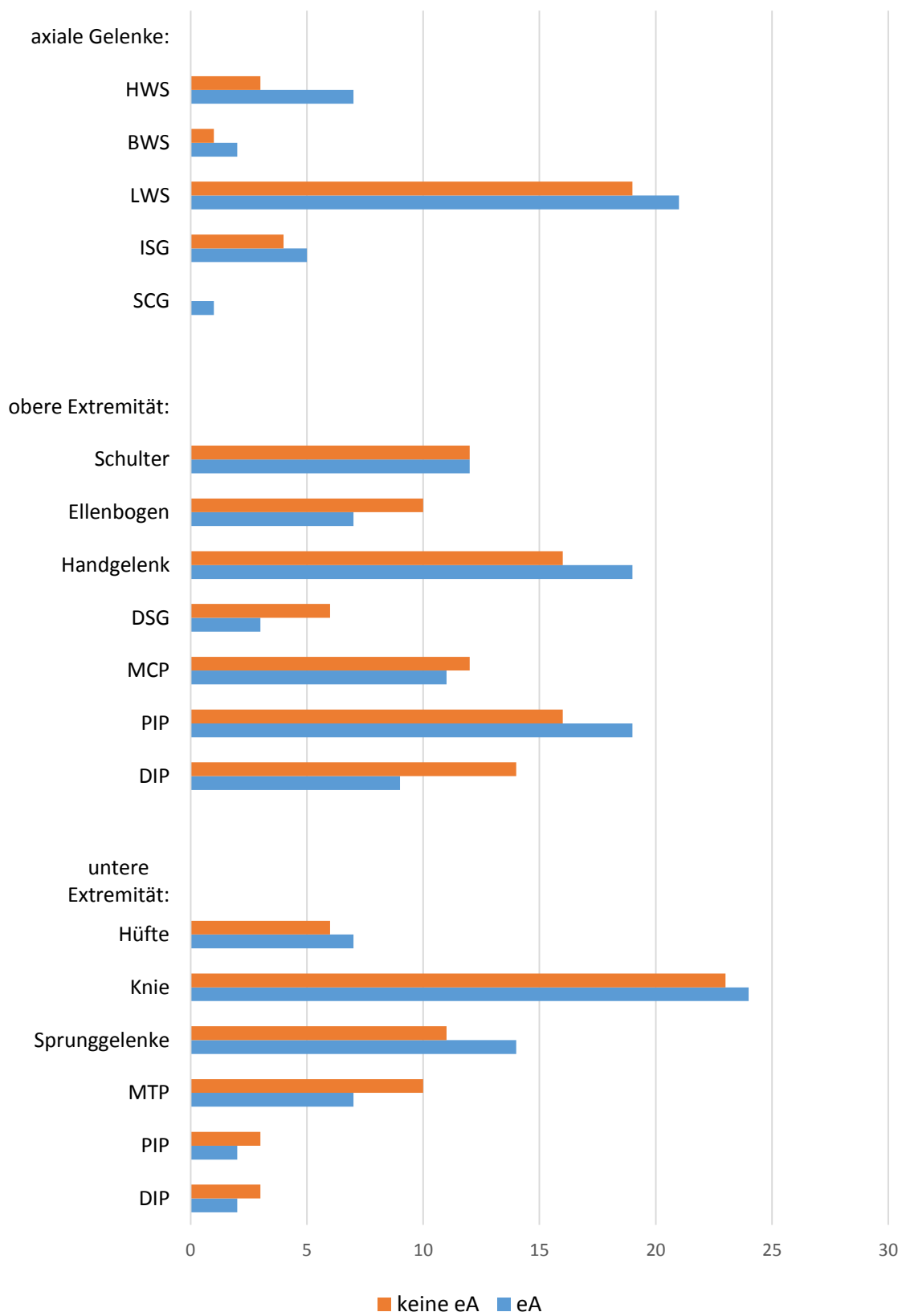


Abbildung 6 Schmerzhaftige Gelenke und Gelenkregionen der klinisch evaluierten Patienten (n=111). Vergleich zwischen Patienten mit (n=49) und ohne (n=62) Diagnose eA. Mehrfachnennungen möglich. BWS = Brustwirbelsäule, DIP = distale Interphalangealgelenke, DSG = Daumensattelgelenke, eA = enteropathische Arthritis, HWS = Halswirbelsäule, ISG = Iliosakralgelenk, LWS = Lendenwirbelsäule, MCP = Metacarpophalangealgelenke, MTP = Metatarsophalangealgelenke, PIP = proximale Interphalangealgelenke, SCG = Sternoclaviculargelenke.

3.4.1.5.1 Enthesitis

In der Bildgebung konnte bei vier Patienten (3,6 %, n = 111) eine Enthesitis nachgewiesen werden. Zwei von ihnen hatten eine eA, zwei keine.

3.4.1.6 Daten zur eA

Die insgesamt 49 Patienten, bei denen sich der Verdacht auf eine eA bestätigte, waren zum Zeitpunkt der ED im Median 50 Jahre alt. Der jüngste Patient war 19, der älteste 73. Es dauerte im Median 3 Jahre, ab Beginn der Gelenkbeschwerden, bis die Diagnose eA gestellt werden konnte. Bei manchen Patienten dauerte diese Zeitspanne nur wenige Monate, bei einem Patienten jedoch 43 Jahre.

Je 16 Patienten litten unter einer rein axialen bzw. rein peripheren Beteiligung (je 32,7 %). Siebzehn Patienten (34,7 %) wiesen sowohl eine axiale, als auch eine zusätzliche periphere Gelenkbeteiligung auf (Tabelle 13).

Tabelle 13 Deskriptive Statistik der Gelenkbeteiligung und Arthralgien bei den klinisch evaluierten Patienten mit eA. eA = enteropathische Arthritis, ED = Erstdiagnose, EM = Erstmanifestation, k.A. = keine Angabe.

Gesamtzahl der Patienten	49 (100 %)
Alter bei ED eA	50 (19 – 73)
Dauer von EM Gelenkschmerz, bis Diagnose eA gestellt wurde	3 (0 – 43) k.A. n = 1
Axiale Beteiligung	16 (32,7 %)
Periphere Beteiligung	16 (32,7 %)
Beteiligung axial und peripher	17 (34,7 %)

Unter allen 49 Patienten mit eA fanden sich 15 (30,6 %) mit CU und 34 (69,4 %) mit MC. Patienten mit rein axialer und rein peripherer Gelenkbeteiligung hatten in 31,3 % (5/16) CU und in 68,8 % (11/16) MC. Bei den Patienten mit sowohl

axialer, als auch peripherer eA stellte sich die Verteilung sehr ähnlich dar. Fünf der 17 Patienten (29,4 %) litten unter CU und 12 (70,6 %) unter MC.

3.4.1.6.1 Betroffene Gelenke

Die Hälfte der Patienten mit axialer eA klagte über tiefsitzende Rückenschmerzen (50,0 %). Andere häufig schmerzhafteste Gelenke waren die Handgelenke (31,3 %), die Knie (25,0 %), die Halswirbelsäule (HWS), die Schultern, die Hüften und die Sprunggelenke (je 18,8 %). Nur 2 Patienten (12,5 %) hatten Beschwerden im ISG.

Den Patienten mit peripherer eA schmerzten vor allem die Knie (75,0 %). Die PIP der Hand gaben 56,3 % als schmerzhaft an. Auch die Handgelenke (43,8 %), die Sprunggelenke (37,5 %), die LWS, die MCP und die DIP der Hand (je 31,3 %) waren häufige Lokalisationen der Beschwerden.

Die Patienten mit sowohl axial, als auch peripher ausgeprägter eA hatten häufig Schmerzen in den PIP der Hand (53,0 %), den Knien und der LWS (je 47,1 %). 17,6 % klagten über ISG-Schmerzen (Abbildung 7).

Schmerzhafte Gelenke der Patienten mit eA

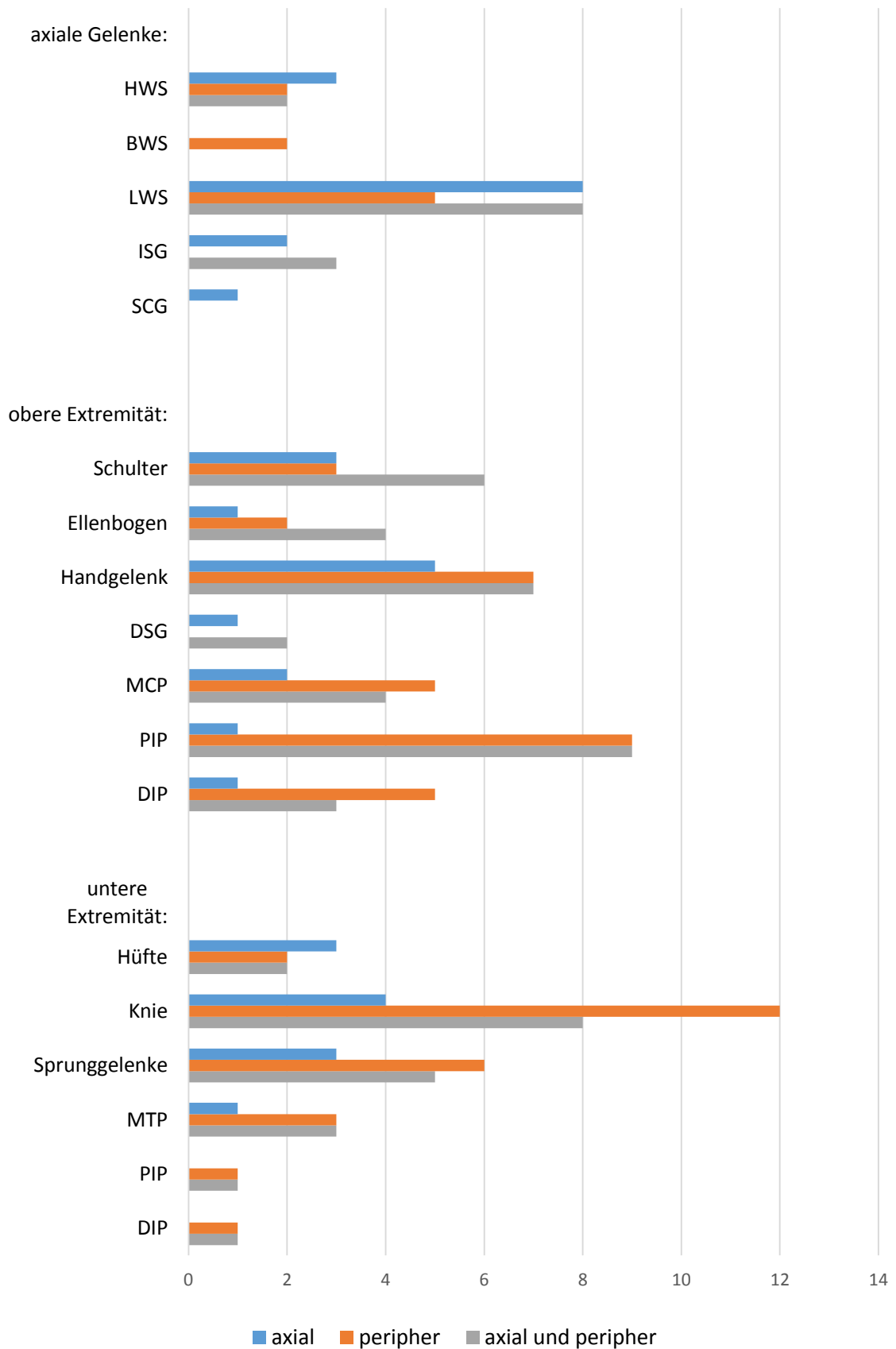


Abbildung 7 Schmerzhaftige Gelenke und Gelenkregionen der klinisch evaluierten Patienten mit eA (n=49). Vergleich zwischen Patienten mit rein axialer (n=16), rein peripherer (n=16) und sowohl axialer, als auch peripherer (n=17) Gelenkbeteiligung. Mehrfachnennungen möglich. BWS = Brustwirbelsäule, DIP = distale Interphalangealgelenke, DSG = Daumensattelgelenke, eA = enteropathische Arthritis, HWS = Halswirbelsäule, ISG = Iliosakralgelenk, LWS = Lendenwirbelsäule, MCP = Metacarpophalangealgelenke, MTP = Metatarsophalangealgelenke, PIP = proximale Interphalangealgelenke, SCP = Sternoclaviculargelenke.

3.4.1.8 Bildgebung

Tabelle 14 bietet eine Übersicht über die bei den klinisch untersuchten Patienten durchgeführten bildgebenden Maßnahmen und die dadurch gestellten Verdachtsdiagnosen.

Tabelle 14 Übersicht über die mittels Bildgebung gestellten Diagnosen. Absolute Anzahl der bildgebenden Maßnahmen, mit denen die jeweilige Diagnose gestellt werden konnte. CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie.

	Ultraschall	Röntgen	MRT	CT
Periphere Arthritis	33	5	20	-
Spondylitis/Facettengelenksarthritis	-	1	19	-
Sakroiliitis	-	10	11	-
Arthrose	30	73	20	-

3.4.1.8.1 Sakroiliitis

Insgesamt erhielten 86 der 111 (77,5 %) Patienten eine Röntgenaufnahme der ISG. Bei 10 (11,6 %, n = 86) ließ sich der Verdacht auf eine SI im Röntgen erhärten. Eine MRT der ISG wurde bei insgesamt 39 (35,1 %) Patienten durchgeführt. Bei 11 von ihnen (28,2 %) fanden sich deutliche Zeichen für eine SI. Bei acht Patienten konnte eine SI bereits im Röntgen eindeutig erkannt werden. Es wurde daher auf eine MRT-Untersuchung verzichtet. Ein Patient erhielt zusätzlich eine MRT, um die Aktivität zu beurteilen. Bei einem weiteren Patient ließ sich die SI im MRT nicht bestätigen. Von den insgesamt elf in der MRT nachgewiesenen SI, wurde eine zuvor im Röntgen als vermeintliche Arthrose der ISG eingestuft und bei acht erschienen die ISG im Röntgen unauffällig. Somit ergab sich bei den klinisch untersuchten Patienten eine Gesamtprävalenz für SI von 18,0 % (20/111).

Neun Patienten gaben Schmerzen im ISG an. Bei acht von ihnen wurde eine Röntgen-Aufnahme (Becken-Übersicht, ISG) durchgeführt. Bei vier ergab sich dabei ein unauffälliger Befund, bei zwei eine Arthrose und bei nur zwei der Patienten, ließ sich mittels Röntgen der Verdacht auf eine SI bestätigen. Bei sieben der Patienten wurde eine MRT-Aufnahme der ISG gemacht. Hierbei ergab sich wiederum bei vier Patienten ein unauffälliger Befund, bei einem konnte eine Arthrose festgestellt werden und bei zwei Patienten wies die MRT auf eine SI hin. Interessanterweise wurde im Röntgen bei acht Patienten und im MRT bei neun Patienten eine SI festgestellt, obwohl sie keine Schmerzen der ISG angegeben hatten.

3.4.1.8.2 SpA und Facettengelenksarthritits

Bei 19 (17,1 %, n = 111) Patienten wurde eine Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule durchgeführt, bei 33 (29,7 %, n = 111) eine MRT. In der konventionellen Röntgenaufnahme konnte nur bei einem Patienten (5,2 % n = 19 Patienten), in der MRT bei 19 untersuchten Patienten (57,6 %, n = 33 Patienten) eine entzündliche Beteiligung der WS (Definition siehe 1.4.1.2 und 1.4.3.2) festgestellt werden.

Bei dem einen Patienten, bei dem bereits im Röntgen eine SpA nachgewiesen werden konnte, wurde auf eine MRT verzichtet. Bei einem Patienten zeigte die Röntgenuntersuchung einen unauffälligen Befund, in der MRT ließ sich später jedoch eine Arthritis nachweisen. Weiteren fünf Patienten wurde im Röntgen eine Arthrose diagnostiziert, die sich in der MRT als SpA herausstellte. Bei 13 der insgesamt 19 Patienten, bei denen eine arthritische Beteiligung der Wirbelsäule in der MRT festgestellt wurde, wurde keine zusätzliche Röntgenuntersuchung durchgeführt.

3.4.1.8.3 Arthritis der peripheren Gelenke

Bei 90 der 111 klinisch evaluierten Patienten (81,1%) wurde eine sonographische Untersuchung einzelner, schmerzhafter peripherer Gelenke durchgeführt. Bei 33 von ihnen (36,7 %), konnte eine Synovialitis nachgewiesen werden. Zweiundneunzig (82,9%) Patienten erhielten eine konventionelle

Röntgenuntersuchung peripherer Gelenke. Bei fünf (5,4 %) von ihnen ließ sich der Verdacht auf eine Arthritis bestätigen. Vierzig (36,0 %) Patienten wurden MR-tomographisch untersucht. Dabei wurde bei 20 (50,0 %) Patienten eine PA gefunden.

Bei 20 Patienten wurden alle drei bildgebenden Verfahren angewendet. Nur bei zwei Patienten konnte die arthritische Veränderung auch in allen drei Verfahren dargestellt werden. Alle Patienten, bei denen in der Sonographie der Verdacht auf eine PA gestellt wurde, erhielten zusätzlich noch eine weitere Bildgebung zur Bestätigung. Bei zwölf ließ sich der Verdacht nicht bestätigen. In der MRT wurde bei vier Patienten eine periphere Arthritis diagnostiziert, deren Röntgen- oder Sonographie-Befund zuvor als Arthrose eingestuft wurde.

3.4.1.8.4 CT bei Verdacht auf Gicht

Zusätzlich wurde bei sieben der 111 (6,3 %) klinisch evaluierten Patienten eine Dual Energy CT durchgeführt, weil der Verdacht auf eine Arthritis urica als Ursache der Gelenkbeschwerden bestand. Dieser Verdacht ließ sich jedoch bei keinem der sieben Patienten bestätigen.

3.4.1.8.5 Arthrose

Bei insgesamt 67 von 111 Patienten (60,4 %) fielen in der bildgebenden Untersuchung (Röntgen, MRT, Sonographie) Zeichen für degenerative Prozesse der Gelenke auf. Bei 41 (36,9 %) konnte die Diagnose Arthrose als Ursache der Arthralgien gestellt werden. Sechszwanzig Patienten (53,1 % aller 49 Patienten mit eA) hatten zusätzlich zur Arthrose auch eine eindeutige eA.

3.4.1.8.6 Weitere Befunde

Unter den Patienten mit eA, konnte in der Bildgebung bzw. mithilfe der Anamnese zusätzliche Befunde, die als Schmerzkorrelat in Frage kommen, dargestellt werden: bei einem Patienten eine chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis, bei einem ein Bandscheibenvorfall, bei einem eine Osteochondrosis dissecans.

Bei einigen der Patienten, bei denen keine eA diagnostiziert werden konnte, ergaben sich in der Bildgebung ebenfalls andere Befunde, die als Ursache der Gelenk- oder Rückenbeschwerden gedeutet werden konnten: Ein Patient wies einen Meniskusschaden auf, einer eine Chondropathie, ein Patient hatte einen Bandscheibenvorfall, ein weiterer hatte ein Ganglion am Handgelenk.

3.4.1.9 Laborergebnisse

Tabelle 15 zeigt eine Übersicht über die ermittelten Laborparameter.

Tabelle 15 Übersicht über die Laborergebnisse der klinisch-rheumatologisch evaluierten Patienten. CRP und BSG jeweils angegeben mit Median, Minimum und Maximum. Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Diagnose eA. ANAs = Anti-Nukleäre Antikörper, Anti-CCP = Antikörper gegen das zyklische citrullinierte Peptid, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP = C-reaktives Protein, eA = enteropathische Arthritis, HLA-B27 = Humanes Leukozyten Antigen B27, k.A. = keine Angabe, n.s. = nicht signifikant.

Labor		eA	Keine eA	Signifi- kanz	Gesamtheit
Entzündungswerte	CRP (mg/dl)	0,32 (0,01 – 1,97)	0,31 (0,01 – 6,80)	n.s.	0,31 (0,01 – 6,80)
	BSG (mm/h)	10 (2 – 54)	12 (1 – 71)	n.s.	11 (1 – 71) k.A. n=4
HLA-B27	positiv	6 (12,2 %)	2 (3,2 %)	n.s.	8 (7,2 %)
	negativ	42 (85,7 %)	59 (95,2 %)		101 (91,0 %)
	k.A. n=1 (2,0 %)	k.A. n=1 (1,6 %)	k.A. n=2 (1,8 %)		
Rheumafaktor	positiv	1 (2,0 %)	1 (1,6 %)	n.s.	2 (1,8 %)
	negativ	48 (98,0 %)	60 (96,8 %)		108 (97,3 %)
	k.A. n=1 (1,6 %)	k.A. n=1 (0,9 %)			
Anti-CCP	positiv	-	-	-	-
	negativ	48 (98,0 %)	61 (98,4 %)		109 (98,2 %)
	k.A. n=1 (2,0 %)	k.A. n=1 (1,6 %)	k.A. n=2 (1,8 %)		
ANA	positiv	8 (16,3 %)	8 (12,9 %)	n.s.	16 (14,4 %)
	negativ	38 (77,6 %)	52 (83,9 %)		90 (81,1 %)
	k.A. n=3 (6,1 %)	k.A. n=2 (3,2 %)	k.A. n=5 (4,5 %)		
Gesamtpatientenzahl		49 (100 %)	62 (100 %)	-	111 (100 %)

3.4.1.9.1 Entzündungswerte

Das CRP der untersuchten Patienten ergab im Median einen Wert von 0,31 mg/dl (0,01 mg/dl - 6,80 mg/dl; $p = 0.844$) (Tabelle 15). Die mediane BSG betrug 11 mm/h (1 mm/h - 71 mm/h). Die BSG der Patienten ohne eA war im Median um 2 mm/h höher, als die der Patienten mit eA ($p = 0.187$) (Tabelle 11).

3.4.1.9.2 HLA-B27

Lediglich acht (7,2 %) der klinisch untersuchten Patienten konnten positiv auf HLA-B27 getestet werden, sechs (12,2 %, $n = 49$) der Patienten mit eA und zwei (3,2 %, $n = 62$) ohne eA ($p = 0.135$) (Tabelle 15).

Unter den sechs HLA-B27 positiven Patienten mit eA befanden sich drei aus der Gruppe der Patienten mit axialer (18,8 %, n = 6), einer aus der Gruppe der Patienten mit peripherer (6,3 %, n = 6) und zwei aus der Gruppe der Patienten mit sowohl axialer als auch peripherer (11,8 %, n = 12) Beteiligung (Tabelle 16).

Tabelle 16 HLA-B27 Verteilung der klinisch evaluierten Patienten mit eA. Vergleich zwischen Patienten mit rein axialer, rein peripherer und sowohl axialer, als auch peripherer Gelenkbeteiligung. eA = enteropathische Arthritis, HLA-B27 = Humanes Leukozyten Antigen B27, k.A. = keine Angabe.

	Aximale Beteiligung	Periphere Beteiligung	Sowohl axial als auch periphere Beteiligung	Gesamtheit aller Patienten mit eA
HLA- B27 positiv	3 (18,8 %)	1 (6,3 %)	2 (11,8 %)	6 (12,2 %)
negativ	13 (81,3 %)	14 (87,5 %) k.A. n=1 (6,3 %)	15 (88,2 %)	42 (85,7 %) k.A. n=1 (2,0 %)
Gesamtheit	16 (32,7 %)	16 (32,7 %)	17 (34,7 %)	49 (100 %)

3.4.1.9.3 Rheumafaktor und Anti-CCP

Unter allen 111 untersuchten Patienten befanden sich zwei (1,8 %) mit positivem RF, davon ein Patient ohne eA und ein Patient mit eA sowohl der axialen, als auch peripheren Gelenke. Insgesamt wurde bei 109 der klinisch evaluierten Patienten (98,2 %, n = 111) nach Anti-CCP im Blut gesucht, jedoch wurden diese bei keinem Patienten gefunden (Tabelle 15).

3.4.1.9.5 ANA

Insgesamt konnten ANA bei 16 Patienten (14,4 %, n = 111) nachgewiesen werden. Davon hatten acht (16,3 %, n = 49 Patienten mit eA) eine eA und acht (12,9 %, n = 62 Patienten ohne eA) keine eA. (Tabelle 15).

3.4.1.9.6 pANCA

Einhundertneun Patienten (98,2 %, n = 111) wurden auf pANCA getestet. Neunzehn (17,1 %) erwiesen sich als pANCA positiv. Ein Drittel (33,4 %) aller Patienten mit CU und 8,4 % (6/72) aller Patienten mit MC waren positiv für pANCA. Dieses Ergebnis erwies sich als signifikant (p = 0.001) (Tabelle 17).

Tabelle 17 pANCA Verteilung der klinisch evaluierten Patienten. Vergleich zwischen Patienten mit MC und CU. ANCA = Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper, CU = Colitis ulcerosa, k.A. = keine Angabe/nicht erhoben, MC = Morbus Crohn.

		CU	MC	Signifikanz	Gesamtheit
pANCA	positiv	13 (33,3 %)	6 (8,3 %)	p = 0.001	19 (17,1 %)
	negativ	25 (64,1 %)	65 (90,3 %)		90 (81,1 %)
	k.A.	1 (2,6 %)	1 (1,4 %)		2 (1,8 %)
Gesamtheit		39 (35,1 %)	72 (64,9 %)		111 (100 %)

3.4.1.9.7 Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper

Bei insgesamt 68 (61,3 %, n = 111) Patienten wurde der Status der ASCA erhoben. Achtzehn Patienten (16,2 %, n = 111) waren positiv für diese Antikörper. Alle dieser 18 Patienten hatten einen MC als Grunderkrankung (25 %, n = 72 Patienten mit MC). Negativ getestet wurden 14 Patienten mit CU (35,9 %, n = 39 Patienten mit CU) und 36 mit MC (50,0 %, n = 72 Patienten mit MC). Es wurde ein Signifikanzniveau von $p = 0.012$ erreicht (Tabelle 18).

Tabelle 18 ASCA Verteilung der klinisch evaluierten Patienten. Vergleich zwischen Patienten mit MC und CU. ASCA = Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper, CU = Colitis ulcerosa, k.A. = keine Angabe/nicht erhoben, MC = Morbus Crohn.

		CU	MC	Signifikanz	Gesamtheit
ASCA	positiv	-	18 (25,0 %)	p = 0.012	18 (16,2 %)
	negativ	14 (35,9 %)	36 (50,0 %)		50 (45,0 %)
	k.A.	25 (64,1 %)	18 (25,0 %)		43 (38,7 %)
Gesamtheit		39 (35,1 %)	72 (64,9 %)		111 (100 %)

3.5 Zweig der Patienten mit rheumatologischer Voruntersuchung/ mit Fragebogen 2

In unserem Gesamtkollektiv von 400 Patienten, hatten sich 47 (11,8 %) schon einmal bei einem Rheumatologen vorgestellt. Sie wurden von ihrem behandelnden Gastroenterologen aufgefordert, zusätzlich auch Fragebogen 2 auszufüllen. Siebenunddreißig (78,7 %) dieser Patienten gaben an, dass im Zuge der rheumatologischen Untersuchung eine eA diagnostiziert wurde. Diese Angaben wurden stichprobenartig per Telefongespräch oder anhand von

vorliegenden Arztbriefen überprüft. Nach dieser Überprüfung wurden fünf Patienten, die vorher angegeben hatten, schon einmal die Diagnose eA gestellt bekommen zu haben, in die Gruppe der Patienten ohne eA eingeteilt. Insgesamt hatten in der Gruppe der Patienten mit Fragebogen 2 also 32 (68,1 %) Patienten eine vorbekannte eA. Bei 15 (31,9 %) Patienten mit Fragebogen 2 war die Diagnose eA nicht gestellt worden (Abbildung 8).

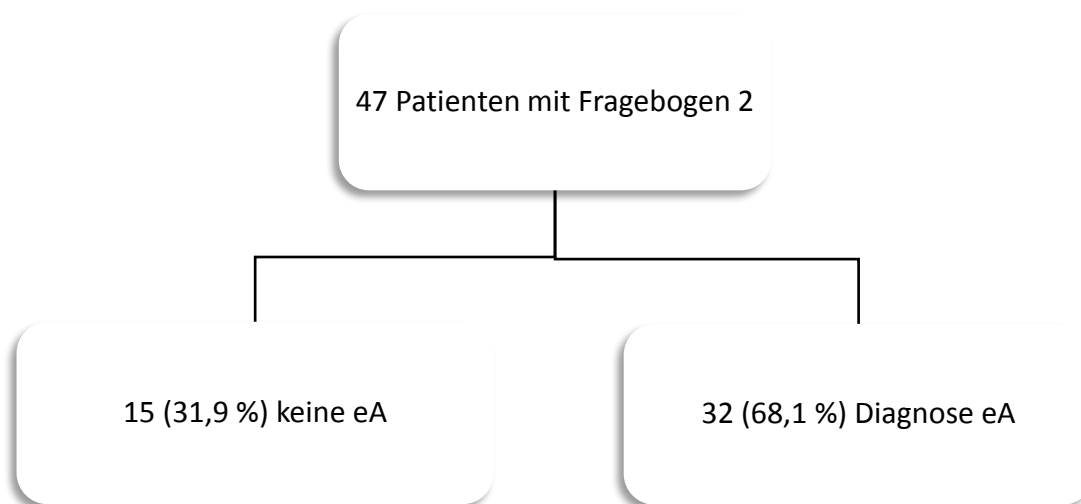


Abbildung 8 Schaubild zum Zweig der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen 2. Aufteilung nach Diagnose. eA = enteropathische Arthritis.

3.5.1 Charakteristika der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen 2

3.5.1.1 Alters-, Geschlechter- und Zuweiserverteilung

Unter den Patienten, die zusätzlich Fragebogen 2 ausgefüllt hatten, fanden sich 18 Männer (38,3 %, n = 47) und 29 Frauen (61,7 %, n = 47). Für die verschiedenen Untergruppen der Patienten mit und ohne eA wurde hier kein Signifikanzniveau erreicht. In diesem Patientenkollektiv ergab sich ein medianes Alter von 51 Jahren (20 - 77) (Tabelle 19).

Tabelle 19 Deskriptive Statistik der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen 2. Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Diagnose eA. Numerische Werte in Jahren mit Angabe von Median, Minimum und Maximum. CED = Chronisch

entzündliche Darmerkrankung, eA = enteropathische Arthritis, ED = Erstdiagnose, EM = Erstmanifestation, k.A. = keine Angabe, n.s. = nicht signifikant.

Diagnose		eA	Keine eA	Signifi- kanz	Gesamtzahl
Zahl der Patienten		32 (68,1 %)	15 (31,9 %)	-	47 (100 %)
Geschlecht	Männer	13 (40,6 %)	5 (33,3 %)	n.s.	18 (38,3 %)
	Frauen	19 (59,4 %)	10 (66,7 %)		29 (61,7 %)
Alter		52 (20 – 77)	47 (20 – 65)	n.s.	51 (20 – 77) k.A. n=2
CED	Alter bei EM	23 (11 – 58)	23 (10 – 46)	n.s.	23 (10 – 58)
	„nicht aktiv“	5 (15,6 %)	4 (26,7 %)		9 (19,1 %)
	„wenig aktiv“	12 (37,5 %)	5 (33,3 %)		17 (36,2 %)
	„mäßig aktiv“	4 (12,5 %)	4 (26,7 %)		8 (17,0 %)
	„sehr aktiv“	1 (3,1 %) k.A. n=10 (31,3 %)	2 (13,3 %)		3 (6,4 %) k.A. n=10 (21,3 %)
Arthralgie	Alter bei EM	30 (3 – 70)	32 (10 – 61)	n.s.	32 (3 – 70)
	Dauer von EM CED bis EM Arthralgie	4,5 (-36 – 36)	8 (-6 – 31)	n.s.	6 (-36 – 36)
eA	Alter bei ED	41 (6 – 75)		-	
	Dauer von EM Arthralgie bis ED eA	2,5 (0 – 31)		-	

3.5.1.2 Charakteristika der CED

Bei EM der CED waren die Patienten im Median 23 Jahre alt (10 - 58). (Tabelle 19).

3.5.1.2.1 Aktivität der CED

Bei den meisten der Patienten mit Fragebogen 2, wurde die CED vom behandelnden Facharzt als „wenig aktiv“ eingestuft (36,2 %). „Nicht aktiv“ war die CED von 19,1 % der Patienten, „mäßig aktiv“ von 17,0 % der Patienten. Nur 6,4 % litten unter einer „sehr aktiven“ CED. Bei zehn Patienten (21,3 %) fehlte eine Angabe zur Aktivität der CED ($p = 0.557$) (Tabelle 19).

3.5.1.3 Charakteristika der Arthralgien

Im Median waren Patienten mit eA bei EM der Gelenkbeschwerden 2 Jahre jünger als Patienten ohne eA. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Insgesamt ergab sich für die EM der Arthralgien ein medianes Alter von 32 Jahren (3 - 70).

Die Dauer, gerechnet vom Zeitpunkt der EM der CED bis zum erstmaligen Auftreten der Arthralgien, betrug im Median 6 Jahre (-36 - 36). Bei einem Patienten traten die Arthralgien bereits 36 Jahre vor EM der CED auf (Tabelle 19).

3.5.1.4 Charakteristika der eA

Bei ED der eA waren die Patienten mit vorbekannter eA im Median 41 Jahre alt (6 - 75). Ab Beginn der Arthralgien bis zur endgültigen Diagnose eA vergingen im Median 2,5 Jahre. Bei manchen Patienten konnte die Diagnose noch im selben Jahr gestellt werden, bei anderen vergingen bis zu 31 Jahre (Tabelle 19). Bei vier Patienten war bereits vor Beginn der ersten Symptome der CED eine rheumatologische Erkrankung diagnostiziert worden: bei einem Patient eine AS, bei einem eine Juvenile idiopathische Arthritis, bei einem eine seronegative und bei einem eine seropositive RA. Alle vier Patienten wurden zu den Patienten mit vorbestehender eA gezählt.

3.5.1.5 Auswertung Fragebogen 1

Fünfundvierzig der Patienten, die zusätzlich Fragebogen 2 ausgefüllt hatten, hatten in Fragebogen 1 mehr als vier Fragen mit „ja“ beantwortet. Zwei der Patienten hatten unter vier Fragen bejaht. Im Median wurden in diesem

Patientenkollektiv neun Fragen mit „ja“ beantwortet (3 - 13). Die Patienten mit eA (Median 10 (3 - 13)) beantworteten im Median zwei Fragen mehr mit „ja“, als die Patienten ohne eA (Median 8 (3 - 12)).

3.5.1.6 Auswertung der Schmerz- und Krankheitsaktivitäten

Sechsvierzig der 47 Patienten, die Bogen 2 ausgefüllt hatten, bewerteten die Stärke ihrer Gelenkschmerzen mit Zahlen von null bis zehn. Null entspricht dabei „keine Schmerzen“ und zehn soll die stärksten vorstellbaren Schmerzen darstellen. Im Median wurde hier vier angegeben (0 - 9).

Eine Angabe zur Aktivität der CED machten 45 Patienten. Auch hier kam eine Skala von null („nicht aktiv“) bis zehn („stärkste Aktivität“) zur Anwendung. Im Median ergab sich ein Wert von 2 (0 - 10).

Einunddreißig Patienten, denen eine eA diagnostiziert wurde, bewerteten die Krankheitsaktivität der eA (null („nicht aktiv“) bis zehn „stärkste Aktivität“). Im Median wurden drei Punkte angegeben (0 - 10).

3.6 Endergebnis

Von allen 400 Patienten hatten insgesamt 81 Patienten eine eA. Daraus ergab sich in unserer Studie eine Prävalenz von 20,3 % für die eA. Von diesen 81 Patienten war die Diagnose eA bei 32 (39,5 %) bereits vorbekannt. Bei 49 (60,5 %) Patienten konnte die Diagnose im Rahmen der Studie neu gestellt werden (Tabelle 20). Betrachtet man die Gesamtheit aller Patienten mit MC, ergab sich bei diesen eine Prävalenz der eA von 22,1 % (61/276). Bei den Patienten mit CU lag die Prävalenz der eA bei 16,1 % (20/124; $p = 0.169$) (Tabelle 21). Des Weiteren ließ sich feststellen, dass von allen 81 Patienten mit eA 49 (60,5 %) in der Gastroenterologie des UKT und 32 (39,5 %) von den niedergelassenen Gastroenterologen rekrutiert wurden. Die Prävalenz für eine eA lag somit beim Patientenkollektiv des UKT bei 25,7 % und bei den Patienten aus dem niedergelassenen Bereich nur bei 15,3 % (Tabelle 20). Für dieses Ergebnis ergab sich ein Signifikanzniveau von $p = 0.010$.

Tabelle 20 Verteilung der Patienten mit und ohne eA im Gesamtkollektiv. Vergleich zwischen den unterschiedlichen Zuweisern. eA = enteropathische Arthritis, UKT = Universitätsklinik Tübingen.

	Gastroenterologie UKT	Niedergelassene Fachärzte	Gesamtzahl
Diagnose eA	49 (25,7 %)	32 (15,3 %)	81 (20,3 %)
Vorbe- kannt	19 (10,0 %)	13 (6,2 %)	32 (8,0 %)
neu	30 (15,7 %)	19 (9,1 %)	49 (12,3 %)
Keine eA	142 (74,3 %)	177 (84,7 %)	319 (79,8 %)
Gesamtzahl	191 (47,8 %)	209 (52,3 %)	400 (100 %)

Tabelle 21 Verteilung der Patienten mit und ohne eA im Gesamtpatientenkollektiv. Vergleich zwischen Patienten mit MC und CU. CU = Colitis ulcerosa, eA = enteropathische Arthritis, MC = Morbus Crohn, n.s. = nicht signifikant.

	MC	CU	Signifikanz	Gesamtzahl
Diagnose vorbekannt	27 (9,8 %)	5 (4,0 %)	n.s.	32 (8,0 %)
eA neu	34 (12,3 %)	15 (12,1 %)		49 (12,3 %)
Keine eA	215 (77,9 %)	104 (83,9 %)		319 (79,8 %)
Gesamtzahl	276 (69,0 %)	124 (31,0 %)		400 (100 %)

3.7 Medikation

3.7.1 Medikation der klinisch untersuchten Patienten

Bis auf einen Patient (0,9 %) hatten alle klinisch untersuchten Patienten schon einmal eine systemische Medikation zur Behandlung ihrer CED erhalten, die möglicherweise auch Einfluss auf die Gelenkmanifestation hatte. Elf Patienten (9,9 %) hatten bisher nur ein DMARD bekommen. Drei weitere Patienten (2,7 %) waren nur mit GC therapiert worden.

Siebzig Patienten (63,1 %) gaben an, schon zwei verschiedene Medikamente für die Behandlung ihrer CED verordnet bekommen zu haben. Drei verschiedene Medikamente waren bei 26 Patienten (23,4 %) angewendet worden (Tabelle 22).

Tabelle 22 Medikation der klinisch evaluierten Patienten. Vergleich zwischen den unterschiedlichen Zuweisern. DMARD = Disease-modifying anti-rheumatic drugs (Methotrexat, Azathioprin, Mercaptopurin, Cyclosporin A, 5-Aminosalicylsäure wie Sulfasalazin und Mesalazin), TNF α -Blocker = Blocker des Tumor-Nekrose-Faktor α (Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab), UKT = Universitätsklinikum Tübingen.

Medikation jemals	Gastroenterologie	Niedergelassene	Gesamtzahl
	UKT	Gastroenterologen	
Keine Therapie	1 (1,6 %)	-	1 (0,9 %)
DMARD	9 (14,8 %)	2 (4,0 %)	11 (9,9 %)
Cortison	2 (3,3 %)	1 (2,0 %)	3 (2,7 %)
2 Medikamente	34 (55,7 %)	36 (72,0 %)	70 (63,1 %)
Cortison + TNF α - Blocker	1	-	1
Cortison + DMARD	26	31	57
DMARD + TNF α	7	5	12
3 Medikamente	15 (24,6 %)	11 (22,0 %)	26 (23,4 %)
Cortison + DMARD + TNF α - Blocker			
Gesamtzahl	61 (55,0 %)	50 (45,0 %)	111 (100 %)

Biologika (TNF α – Blocker) waren bei insgesamt 39 Patienten angewandt worden. Davon waren 23 Patienten in Betreuung der Gastroenterologie des UKT und 16 in Behandlung bei niedergelassenen Gastroenterologen.

3.7.2 Medikation der Patienten mit Fragebogen 2

3.7.2.1 Entzündungshemmende Schmerzmittel

Insgesamt gaben fünf (10,6 %) der Patienten mit Fragebogen 2 an, dauerhaft NSAR einzunehmen. Vierundzwanzig (51,1 %) nahmen diese Medikamente nur bei Bedarf ein. Lediglich neun Patienten (19,1 %) gaben an, noch nie entzündungshemmende Schmerzmittel eingenommen zu haben. Neun der 47 Patienten (19,1 %) machten keine Angabe zur Einnahme von NSAR (Tabelle 23).

Tabelle 23 Übersicht über die Einnahme von entzündungshemmenden Schmerzmitteln beim Kollektiv der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen 2. Vergleich zwischen den unterschiedlichen Zuweisern. NSAR = nicht-steroidale Antirheumatika, UKT = Universitätsklinik Tübingen.

NSAR	Gastroenterologie	Niedergelassene	Gesamtzahl
	UKT	Fachärzte	
Dauereinnahme	4 (14,8 %)	1 (5,0 %)	5 (10,6 %)
Einnahme bei Bedarf	12 (44,4 %)	12 (60,0 %)	24 (51,1 %)
Noch nie Einnahme	5 (18,5 %)	4 (20,0 %)	9 (19,1 %)
keine Angabe	6 (22,2 %)	3 (15,0 %)	9 (19,1 %)
Gesamtzahl	27 (57,4 %)	20 (42,6 %)	47 (100 %)

3.7.2.2 Aktuelle Medikation

83,0 % der Patienten, die zusätzlich Fragebogen 2 ausgefüllt hatten, erhielten aktuell eine systemische Medikation zur Behandlung der CED, mit möglichem Einfluss auf die Gelenkmanifestation. Drei (6,4 %) erhielten eine Monotherapie mit GC. Acht Patienten (17,0 %) wurden nur mit DMARD therapiert und sieben (14,9 %) nur mit TNF α – Blockern. Eine Kombinationstherapie aus zwei Medikamenten erhielten 10 (21,3 %) Patienten. Tabelle 20 zeigt die aktuelle Medikation in Bezug auf die verschiedenen Zuweiserzentren (Tabelle 24).

Tabelle 24 Aktuelle Medikation der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen 2. Vergleich zwischen den unterschiedlichen Zuweisern. DMARD = Disease-modifying anti-rheumatic drugs (Azathioprin, Mesalazin), TNF α -Blocker = Blocker des Tumor-Nekrose-Faktor α (Adalimumab, Etanercept, Infliximab), UKT = Universitätsklinik Tübingen.

Medikation aktuell	Gastroenterologie	Niedergelassene	Gesamtzahl
	UKT	Fachärzte	
Keine Therapie	5 (18,5 %)	3 (15,0 %)	8 (17,0 %)
Nur NSAR	6 (22,2 %)	5 (25,0 %)	11 (23,4 %)
Cortison	1 (3,7 %)	2 (10,0 %)	3 (6,4 %)
DMARD	6 (22,2 %)	2 (10,0 %)	8 (17,0 %)
TNF α - Blocker	4 (14,8 %)	3 (15,0 %)	7 (14,9 %)
2 Medikamente	5 (18,5 %)	5 (25,0 %)	10 (21,3 %)
Cortison + DMARD	-	4	4
Cortison + TNF α - Blocker	1	1	2
DMARD + TNF α - Blocker	4	-	4
Gesamtzahl	27 (57,4 %)	20 (42,6 %)	47 (100 %)

4 Diskussion

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Studien zur Prävalenz der sogenannten enteropathieassoziierten Arthritis durchgeführt. Die Angaben zur Prävalenz der Erkrankung variieren jedoch bisher sehr stark. Eine Metaanalyse von Karreman et al. aus dem Jahre 2016 [38] erklärt die große Spannweite der Prävalenz unter anderem durch die unterschiedlichen geographischen Regionen, ob Studien ambulant oder an Universitätskliniken durchgeführt wurden, durch das Studiendesign (prospektiv/retrospektiv) und die untersuchte Patientenzahl. Einen weiteren Grund für die schwankenden Angaben stellen sicherlich die verwendeten unterschiedlichen Diagnosekriterien dar, welche Vergleiche zwischen den Ergebnissen erschweren [39-43]. Speziell für die Diagnostik der eA angefertigte Kriterien existieren aufgrund der eingeschränkten Datenlage bis heute nicht.

Die eA wird zur Gruppe der seronegativen SpA gezählt und daher meist nach den Kriterien der ESSG klassifiziert [7, 22, 32]. Des Weiteren werden häufig die für die Diagnostik der AS gültigen modifizierten NYK angewandt [21]. In den Jahren 2009 bis 2011 wurden zudem die verbesserten Kriterien der ASAS für axiale und periphere SpA entwickelt, welche bisher nur in einer geringen Zahl von Publikationen Anwendung finden [8, 9, 46, 47].

Eine eA kann sich in unterschiedlicher Ausprägung zeigen, von der rein radiologisch nachweisbaren SI ohne Schmerzkorrelat über die periphere oder axiale SpA bis hin zum Vollbild der AS [10, 22, 32, 36, 37]. Auch zur Häufigkeitsverteilung dieser verschiedenen Unterformen existieren in der bisherigen Literatur sehr unterschiedliche Angaben [22, 36, 40-43, 49-51, 55, 58] (Tabelle 4). Die Prävalenz der eA bei MC und CU wird aktuell mit 13,6 – 45,7 % angegeben [39-43].

In unserer Studie ergab sich eine Gesamtprävalenz von 20,3 % für die eA. Bei 12,3 % konnte die Diagnose neu gestellt werden, bei 8,0 % war sie vorbekannt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen andere Studien aus Italien und den Niederlanden, Norwegen, der Türkei und Brasilien [41, 42, 51, 57].

Eine deutsche Studie aus dem Jahre 1997 [39] an 521 Patienten mit CED ermittelte eine Prävalenz für die eA von lediglich 13,6 %. Prospektiv wurden die Patienten klinisch und laborchemisch evaluiert. Zur Diagnostik wurden die ESSG-Kriterien herangezogen. Einschränkend lässt sich jedoch sagen, dass bei klinischem Verdacht auf eine bildgebende Bestätigung verzichtet wurde, lediglich vorbestehende Röntgenbilder wurden berücksichtigt. Immer wieder zeigt sich eine eA jedoch nur in Form milder bzw. ohne klinische Symptome. In diesem Fall kann die Diagnose nur radiologisch gestellt werden. Es ist daher davon auszugehen, dass die Prävalenz der eA in dieser Studie eher unterschätzt wurde.

In einer niederländischen Studie aus dem Jahre 2000 [40] lag die Prävalenz der eA mit 34,9 % deutlich höher als in anderen Arbeiten. Einhundertdrei Patienten mit CED wurden nach SpA-Symptomen befragt und anhand der ESSG- sowie der modifizierten New York-Kriterien klinisch untersucht. Patienten mit bereits diagnostizierter SpA wurden, im Gegensatz zu unserer Studie, ausgeschlossen.

In Zusammenarbeit gastroenterologischer Kliniken in Italien und Maastricht, veröffentlichten Salvarani et al. [41] im Jahre 2000 eine Studie zur Prävalenz der eA bei CED. Einhundertsechzig Patienten mit neu-diagnostizierter CED wurden durch einen Rheumatologen untersucht, ihr HLA-Status wurde laborchemisch erhoben. Fast alle Patienten erhielten zudem eine Röntgenuntersuchung des Beckens, welche von einem erfahrenen Radiologen ausgewertet wurde. 18,1 % erfüllten die ESSG-Kriterien für eine SpA. Die Studie ähnelt der unsrigen hinsichtlich der Anzahl der klinisch untersuchten Patienten, der Untersuchungsmethoden und Diagnosekriterien, sowie der Prävalenz der eA und kommt zu ähnlichen Ergebnissen.

Auch aus Norwegen liegt eine Studie zur Häufigkeit der eA bei MC und CU vor [42]. Teil nahmen Patienten gastroenterologischer Zentren Südost-Norwegens mit neu diagnostizierter CED. Nach fünf Jahren erfolgte eine Reevaluation zur Bestätigung der Diagnose CED. Schlussendlich wurden 406 Patienten

rheumatologisch untersucht. Sie erhielten eine Röntgenuntersuchung der WS und der ISG. Die Diagnose eA bzw. AS wurde unter Verwendung der Kriterien der ESSG bzw. der Modified NYK gestellt. Für die SpA bei CED ergab sich eine Prävalenz von 22 %.

Zwei türkische Arbeitsgruppen aus der Universitätsklinik in Ankara kamen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen:

Eine prospektive Studie von Turkcapar et al. aus dem Jahre 2006 [43] ergab mit 45,7 % die bisher höchste ermittelte Prävalenz für eA. Einhundertzweiundsechzig Patienten mit CED wurden rheumatologisch evaluiert. Zudem wurden bei allen Patienten Röntgenaufnahmen des Beckens, der LWS und der Füße durchgeführt. Die Diagnosekriterien folgten den Kriterien der ESSG und modifizierten NYK. Vermutlich führte der großzügige Einsatz von bildgebenden Maßnahmen zu der höheren Prävalenz. Diese liegt sogar noch deutlich über der in der Studie von Palm et al. [42] ermittelten.

In einer Studie von Kucuksahin et al. [57] aus dem Jahre 2014 fanden neben den modifizierten NYK und ESSG-Kriterien zusätzlich die aktuellen Kriterien der ASAS Anwendung. Die Prävalenz der SpA lag unter den 319 in dieser Studie untersuchten Patienten, jedoch mit 19,1 % in einem ähnlichen Bereich wie unser Ergebnis und damit deutlich unter der Prävalenz der acht Jahre zuvor am selben Zentrum durchgeführten Studie von Turkcapar et al. [43].

Des Weiteren liegen zwei retrospektive Studien zur Prävalenz der SpA bei MC und CU vor. Allen retrospektiven Studien ist gemein, dass die Diagnosen nur anhand vorliegender Daten der Patientenakte gestellt werden können. Für die Diagnosekriterien eventuell zusätzlich wichtige Untersuchungen fehlen. Die Prävalenz der eA wird in retrospektiven Studien daher tendenziell eher unterschätzt.

Eine Arbeitsgruppe der Yonsei Universitätsklinik in Seoul wertete 1998 die medizinischen Daten von 129 Patienten mit CED aus [49]. Die Diagnose eA wurde anhand der klinischen Zeichen Gelenkschmerz mit Druckschmerz und Schwellung gestellt, wenn vorhanden wurden Röntgenbilder sowie der Status

von HLA-B27 und RF für die Diagnose hinzugezogen. Die Häufigkeit der SpA wurde mit 17,1 % angegeben.

Im Jahre 2003 wurde in Kuwait von Al-Shamali et al. [58] eine retrospektive Prävalenzstudie durchgeführt. Neunzig Patienten mit CU, die sich in Behandlung des Koloskopiezentrums in Kuwait befanden, wurden telefonisch v.a. zu gastroenterologischen Symptomen und Untersuchungen befragt. Die Ergebnisse wurden in einem standardisierten Fragebogen festgehalten. Die Prävalenz der eA bei Patienten mit CU lag in dieser Studie bei nur 8 %. In dem genannten Zentrum werden rund zwei Drittel der Bevölkerung von Kuwait erfasst, weshalb davon auszugehen ist, dass das Ergebnis repräsentativ für die Gesamtpopulation Kuwaits ist und die Prävalenz der eA dort niedriger zu sein scheint, als in anderen Ländern der Welt.

Laut Definition der ASAS ist die PA als eine Form der SpA zu sehen. Man spricht vom peripheren im Gegensatz zum axialen Typ der SpA [8, 9].

In unserer Studie berücksichtigten wir daher sowohl axiale als auch periphere Formen der SpA.

Unter den 111 klinisch untersuchten Patienten litten je 14,4 % unter einer rein axialen bzw. peripheren SpA. Bei 15,3 % konnte eine axiale und periphere Beteiligung festgestellt werden.

Eine deutsche Studie aus dem Jahre 1997 [39] zeigt eine ähnliche Verteilung mit leichtem Schwerpunkt auf den Patienten mit axialer und gleichzeitiger peripherer Arthritis. Bei Suh et al. [49] lag die Prävalenz der PA mit 15,5 % ebenfalls in einem ähnlichen Bereich, eine eA mit sowohl axialer, als auch peripherer Gelenkbeteiligung hatten hier jedoch nur 4,6 % der Patienten. Weitere vier Studien unterstützen unsere Ergebnisse zur Prävalenz der PA [43, 45, 57].

Ein großer Teil der bisherigen Arbeiten betrachtet die Beteiligung der peripheren Gelenke gesondert, nicht der SpA zugehörig [43, 50, 55-57]. Vergleiche zwischen den Studien fallen daher schwer.

Laut einer britischen Studie von Orchard et al. [36] aus dem Jahre 1998, in der retrospektiv die Daten von 1459 Patienten mit PA bei CED analysiert wurden,

lassen sich die peripheren eA in zwei Untergruppen unterteilen: Der oligoartikuläre Typ 1 betrifft v.a. die großen Gelenke der unteren Extremität und tritt akut, assoziiert mit einem Schub der CED auf. Die Gelenksymptomatik kann der Diagnose der CED vorausgehen bzw. tritt eher in den ersten Jahren der Darmerkrankung auf. Typ 2 hingegen beschreibt eine bilaterale symmetrische Polyarthropathie v.a. der Fingergrundgelenke. Er verläuft unabhängig von der CED meist chronisch über Monate bis Jahre.

In unserer Studie klagten Patienten mit PA v.a. über Schmerzen in den Knien (75 %), gefolgt von den PIP der Hand mit 56,3 %. Auch in vorangegangenen Studien waren die Knie bzw. die großen Gelenke der unteren Extremität besonders häufig betroffen [46, 49, 51, 53, 55]. Nur vier der 16 Patienten (25 %) mit PA gaben an, einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Gelenkbeschwerden und Aktivität der CED zu sehen. Unter den Patienten mit sowohl axialer, als auch peripherer eA gaben dies 23,5 % und unter den Patienten mit rein axialer eA nur 6,3 % an. Um in unserer Studie eine genaue Einteilung nach Typ 1 und 2 durchführen zu können, hätte eine gezielte Untersuchung und Dokumentation der Verteilung, sowie der Anzahl der betroffenen Gelenke erfolgen müssen.

Die früheste Studie zur Prävalenz der PA bei CED wurde 1973 in Großbritannien durchgeführt [55]. Einhundertsechzehn MC-Patienten mit und ohne Gelenkbeschwerden wurden unter Verwendung der NYK klinisch und radiologisch untersucht. Zudem wurde der Rheumafaktor-Status erhoben. Bei 20,7 % der Patienten wurde eine non-destruktive Arthritis der peripheren Gelenke diagnostiziert, 16 % hatten eine AS. Zwei Patienten erfüllten die Diagnosekriterien für eine seropositive RA. Der große Vorteil der Studie liegt darin, dass sowohl asymptomatische als auch symptomatische Patienten untersucht wurden, wodurch auch milde Verläufe der eA aufgedeckt werden konnten. Patienten mit CU wurden in dieser Studie leider nicht berücksichtigt.

Im Rahmen einer Studie an der Universitätsklinik von Ioannina in Griechenland aus dem Jahre 2002 [50] wurden die Daten von 252 Patienten mit CED ausgewertet. In einer zweiten Phase folgte eine detaillierte Befragung der

Patienten nach extraintestinalen Symptomen der CED. Bei nur 2,8 % der Patienten ließ sich retrospektiv eine PA feststellen.

Eine aktuellere griechische Studie aus dem Jahre 2016 ermittelte unter 1860 Patienten mit CED aus acht großen klinischen Zentren eine deutlich höhere Prävalenz für die PA von 11,9 %. Die Diagnose wurde anhand der typischen Klinik (schmerzhafte, geschwollene Gelenke) und einer umfassenden rheumatologischen Untersuchung gestellt. Es ist anzunehmen, dass diese Studie die Prävalenz der eA innerhalb der griechischen Gesamtbevölkerung besser widerspiegelt, als die Studie aus dem Jahre 2002, da diese prospektiv und an einer größeren Patientenkohorte durchgeführt wurde.

Eine südafrikanische Studie zur Gelenkbeteiligung bei CED stammt aus dem Jahre 2010 [54]. Retrospektiv wurden die Daten von 126 Patienten mit CED ausgewertet. Eine PA konnte nachträglich bei 7 % der Patienten mit MC und 10 % der Patienten mit CU diagnostiziert werden. Der Schwerpunkt der Studie lag auf der Epidemiologie der CED, EIM wurden als Zufallsbefunde registriert, was zu der niedrigen Prävalenz geführt haben könnte.

Vavricka et al. [56] beschäftigten sich in ihrer Arbeit 2011 mit der Häufigkeit verschiedener EIM der CED. Daten von 950 Patienten aus dem Patientengut der National Swiss IBD Cohort Study, die klinische und laborchemische Untersuchungen sowie detaillierte Fragebögen aller CED-Patienten der Schweiz erfasst, wurden an der Universität Bern gesammelt und ausgewertet. Die Kriterien für die PA waren Schmerz, Schwellung und Rötung peripherer Gelenke. Diese trafen auf 28,6 % der Patienten zu.

In einer deutschen Studie von Ott et al. aus dem Jahre 2014 [45] wurden 257 Patienten aus dem niedergelassenen und dem klinischen Bereich mit CED untersucht. Die Untersuchung erfolgte durch einen erfahrenen Rheumatologen unterstützt durch Röntgenaufnahmen der ISG und MRT-Untersuchungen. Die Prävalenz der PA lag bei Patienten mit MC bei 16,1 %, bei Patienten mit CU bei 15,6 %.

Aus dem Jahre 2015 liegt eine indische Studie vor, in welcher 120 Patienten einer großen Klinik in Kolkata mit CED auf EIM untersucht wurden [46]. Alle Patienten erhielten eine MRT der ISG, sowie Röntgenaufnahmen des Beckens und der LWS. Bei 23 % konnte ein erfahrener Rheumatologe anhand der ASAS-Kriterien die Diagnose PA, v.a. vom ersten Typ stellen. Dabei fiel auf, dass diese Prävalenz ähnlich hoch wie in europäischen und nordamerikanischen Studien lag und die eA damit häufiger vorkam als in bisherigen asiatischen Studien [46].

In einer Studie aus dem Jahre 2016 von Fatemi et al. [53] wurden CED-Patienten eines großen iranischen Forschungsinstituts, vergleichbar mit unserer Studie, gebeten, Fragebögen zu Gelenkbeschwerden auszufüllen. Diejenigen Patienten (273), bei denen die Anamnese für Gelenkschmerz auf diesem Fragebogen positiv war, wurden durch einen Rheumatologen klinisch untersucht. Bei Patienten mit ER wurde zusätzlich eine Röntgenaufnahme des Beckens und der ISG durchgeführt. Die Prävalenz für PA lag bei lediglich 4,4 %.

An unserer Studie nahmen insgesamt 400 Patienten mit CED teil, davon 191, die sich in Betreuung der gastroenterologischen Ambulanz des UKT befanden und 209 von niedergelassenen Gastroenterologen betreute Patienten. Zweihundertsechundsiebzig (69,0 %) litten unter MC und 124 (31,0 %) unter CU. Vergleicht man diese Verteilung mit der Häufigkeit von MC und CU in der Gesamtbevölkerung, waren in unserer Studie Patienten mit MC etwas überrepräsentiert [26, 122]. Das weibliche Geschlecht überwog minimal. Einhundertelf der 400 Patienten wurden nach Vorauswahl mithilfe des GEPARD-Fragebogens [92], klinisch durch denselben Rheumatologen untersucht.

Die klinisch evaluierten Patienten waren bei ED der CED im Median 27 Jahre alt (12 – 75). Dies entspricht den Angaben in der Literatur, wonach die Diagnose CED zumeist in der dritten Lebensdekade gestellt wird [22, 26-28].

Die Prävalenz der eA bei den Patienten der Gastroenterologie des UKT lag in unserer Studie bei 25,1 % und damit höher als die der Patienten aus dem niedergelassenen Bereich mit 15,3 %. In fast allen bisherigen Studien zur

Prävalenz der eA wurde das Patientenkollektiv ausschließlich in gastroenterologischen Einheiten von Universitätskliniken oder vergleichbar großen klinischen Zentren rekrutiert [36, 39, 41, 43, 49-51, 55, 57, 58]. Lediglich zwei Studien aus der Schweiz von Vavricka et al. [56] und aus Deutschland von Ott et al. [45] berücksichtigten auch Patienten, die sich in Betreuung niedergelassener Gastroenterologen befanden, unterscheiden jedoch nicht zwischen den Ergebnissen. Es ist anzunehmen, dass Patienten, die sich in spezialisierten Fachkliniken in Behandlung begeben, schwerer von der CED betroffen sind, als Patienten, die von niedergelassenen Gastroenterologen behandelt werden. Untersucht man nur das Klientel der großen Kliniken, erfolgt somit eine Vorselektion besonders kranker Patienten. Nur wenn Patienten aus beiden Bereichen berücksichtigt werden, kann ein repräsentatives Ergebnis erwartet werden. In unserer Studie zeigten sich, bezüglich der Krankheitsaktivität, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten des UKT und den Patienten in Behandlung niedergelassener Gastroenterologen. Auch zwischen den Patienten mit und ohne eA fand sich bezüglich der Krankheitsaktivität der CED kein signifikanter Unterschied.

In der vorliegenden Studie fanden wir unter den Patienten mit MC 22,1 % mit eA. Bei den Patienten mit CU ergab sich eine Prävalenz für die eA von 16,1 %. Eine Studie von Salvarani et al. [41] kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Auch in anderen Arbeiten lag die Prävalenz der eA bei Patienten mit MC meist über der der Patienten mit CU [39, 43, 45, 48, 53]. Suh et al. [49] und Indiveri et al. [54] ermittelten in ihren Arbeiten jedoch eine höhere Rate von eA bei Patienten mit CU als bei Patienten mit MC.

Bisher wird angenommen, dass die Arthritis-typischen Symptome bei den meisten Patienten erst nach Diagnose der CED beginnen [36, 39, 49]. Unsere Studie stützt diese These. Nur bei 14,4 % der Patienten mit neu diagnostizierter eA traten die Arthralgien bereits vor ED der CED auf. Bei Protzer et al. [39] begannen die Gelenkbeschwerden bei 26,8 % der Patienten vor Diagnose der CED, bei 14,1 % traten die ersten Symptome der Darm- und Gelenkerkrankung zeitgleich auf.

Die meisten Studien zur Prävalenz der eA stammen aus Europa [36, 39-43, 45, 48, 50, 52, 55-57]. Nur wenige wurden in Nord- [44] bzw. Südamerika [51], Asien [46, 49] und dem mittleren Osten [47, 53, 58] durchgeführt. Für den afrikanischen Kontinent existiert bisher sogar nur eine Studie [54]. Eine Metaanalyse von Karreman et al. [38] aus dem Jahre 2016 beschäftigte sich unter anderem mit der geographischen Verteilung der eA und kam anhand der bisherigen Studienlage zu folgendem Schluss: Für die SI wurde in Europa im Schnitt eine Prävalenz von 11 % ermittelt, die über der in Nord- und Südamerika (7 % und 5 %) liegt. Unsere Studie liegt mit 18 % sogar noch etwas über dem europäischen Schnitt. Die Prävalenz der AS ist mit 3 % in Europa und Nordamerika am höchsten, direkt gefolgt von Südamerika und Asien mit 2 %. Die PA scheint über alle Kontinente verteilt ungefähr ähnlich (13 – 14 %) [38].

Neben Schmerzen in den Gelenken leiden Patienten mit CED in bis zu 25 % unter weiteren EIM. Ist bei einem Patienten bereits eine EIM bekannt oder verläuft die CED besonders schwerwiegend, steigt die Wahrscheinlichkeit für ihn, weitere EIM zu entwickeln [22, 27, 31]. In unserer Studie fragten wir alle klinisch evaluierten Patienten speziell nach einer bereits aufgetretenen oder aktuell bestehenden Haut- und Augenbeteiligung. Achtzehn Prozent berichteten über eine Hautbeteiligung, darunter Erythema nodosum, Pyoderma gangränosum, orale Aphten, Psoriasis und Papulopustulose. Patienten mit eA waren etwas häufiger betroffen als Patienten ohne Gelenkbeteiligung. Das Ergebnis erwies sich jedoch als nicht signifikant. Andere Studien kamen zu niedrigeren Ergebnissen (8,3 % - 13,9 %) [46, 50, 56]. Zu diesen Studien sind Vergleiche jedoch schwer zu ziehen, da sie z.T. nur Erythema nodosum und Pyoderma gangränosum zu den kutanen EIM zählten.

Knapp 10 % der untersuchten Patienten gaben an, schon einmal Anzeichen einer teils ein-, teils beidseitigen Augenbeteiligung gezeigt zu haben, darunter nicht spezifizierte Uveitiden, Iritiden, Episkleritiden und rezidivierende Konjunktivitiden. Zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne Gelenkbeteiligung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Eine Studie von Bandyopadhyay et al. [46] ergab mit 13 % noch höhere Werte. Christodoulou et al. [50], Lanna et al. [51]

und Vavricka et al. [56] kamen mit 2,8 % - 6,2 % zu einer etwas geringeren Rate an ophthalmologischen Beteiligungen.

Entzündungsparameter (CRP und BSG) sind im Rahmen von chronisch entzündlichen Erkrankungen wie CED oder Arthritis häufig, jedoch nicht zwangsläufig erhöht. In unserer Studie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Gelenkbeteiligung für CRP und BSG. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass fast alle Patienten eine systemische entzündungshemmende Medikation erhielten, welche Einfluss auf die Entzündungsparameter haben kann.

Zwei Patienten der vorliegenden Studie erwiesen sich als positiv für RF, davon einer mit und einer ohne arthritische Beteiligung bei CED. Beide Patienten waren negativ für Anti-CCP. Rheumafaktoren sind nur wenig spezifisch für die RA [85, 86, 89], weshalb dieses Ergebnis am ehesten als Zufallsbefund zu werten ist.

Lediglich 7,2 % aller in unserer Studie klinisch untersuchten Patienten und 12,2 % der Patienten mit eA konnten positiv auf HLA-B27 getestet werden. Bisherige Studien unterstützen zwar die These, dass bei der eA eine geringere Assoziation zu HLA-B27 besteht als beispielsweise bei der AS, jedoch fiel das Ergebnis in unserer Studie noch deutlich geringer aus als erwartet [10, 11, 34, 79, 80]. Es war nicht signifikant.

pANCA-Antikörper finden sich gehäuft bei Patienten mit CU, nur selten bei Patienten mit MC [123]. Patienten mit MC bilden, im Vergleich zu Patienten mit CU, häufig Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* [124]. Diese zwei Antikörper können daher zur Unterscheidung und Differentialdiagnostik der beiden CED hilfreich sein. Auch in unserer Studie ergaben sich signifikante Ergebnisse: 33,4 % der Patienten mit CU konnten positiv auf pANCA getestet werden, nur 8,4 % der Patienten mit MC. Bei 25 % der Patienten mit MC und keinem Patienten mit CU wurden ASCA nachgewiesen. In anderen Studien wurde für den Nachweis von ASCA bei CU eine Prävalenz von bis zu 68 % ermittelt [125].

Lange Zeit galt die Röntgenuntersuchung als Goldstandard zur Diagnostik der SI [21, 66, 68]. Knöchernen Gelenksveränderungen treten in der Regel jedoch erst sehr spät, bis zu zehn Jahre nach Beginn der ersten Symptome einer SI auf [5, 65], weshalb sich die MRT bei SI unter Verwendung der ASAS-Kriterien [72, 73], in den letzten Jahren zum diagnostischen Mittel der Wahl entwickelt hat. Mithilfe der MRT lässt sich eine SI drei bis sieben Jahre früher nachweisen als im konventionellen Röntgen [5]. Auch in unserer Studie zeigte sich die MRT als sehr sensitives Mittel zur Diagnostik der SI. Neun Prozent der klinisch untersuchten Patienten mit typischer Klinik zeigten bereits im Röntgen eindeutige Zeichen für eine SI. Bei neun Patienten konnte jedoch, bei zuvor unauffälligem Röntgenbild, eine SI mittels MRT diagnostiziert werden. Insgesamt stellten wir in unserer Arbeit unter den 111 klinisch evaluierten Patienten bei 18,0 % die Diagnose einer SI, 7,2 % zeigten Zeichen einer asymptomatischen SI. Turkcapar et al. ermittelten für die SI eine Prävalenz von 45,7 %. 13,6 % waren asymptomatisch. Zu erwähnen ist, dass für diese Studie alle Patienten, ob symptomatisch oder asymptomatisch, röntgenologisch untersucht wurden. Auch Patienten mit asymptomatischer SI konnten so identifiziert werden. Aufgrund der Strahlenbelastung, der Patienten bei jeder Röntgenuntersuchung ausgesetzt sind, verzichteten wir in unserer Studie jedoch auf eine flächendeckende Röntgenuntersuchung und beschränkten uns auf Patienten mit entsprechenden Symptomen. Zur zusätzlichen bildgebenden Diagnostik verwendeten Turkcapar et al. computertomographische Aufnahmen. Die CT setzt den untersuchten Patienten einer hohen Strahlendosis aus. Laut Leitlinien sollte daher eine CT in der Diagnostik der SpA nur in Ausnahmefällen, wenn eine MRT nicht möglich ist, durchgeführt werden [66].

Auch für die Diagnostik der entzündlichen Beteiligung der WS erwies sich die MRT als besonders geeignet [74, 75]. Unsere Studie stützt diese These. Bei 17,1 % der klinisch evaluierten Patienten wurde, aufgrund von Rückenschmerzen, eine Röntgenuntersuchung unterschiedlicher Abschnitte der WS durchgeführt, nur bei einem konnte eine SpA diagnostiziert werden. Rund ein Drittel der Patienten wurde einer MR-tomographischen Untersuchung zugeführt, bei 57,6 %

von ihnen konnte eine Spondylitis oder Facettengelenksarthritits festgestellt werden.

Zur Diagnostik der PA lässt sich, neben Röntgenuntersuchung und MRT, ein weiteres bildgebendes Verfahren heranziehen: die Arthrosonographie. Sie ist eine kostengünstige und strahlenfreie Variante zur Beurteilung der peripheren Gelenke und Sehnenansätze bei SpA. Mittels Dopplerverfahren ist eine Unterscheidung zwischen hypervaskularisierten entzündlichen oder nicht-entzündlichen Geschehen, schon im frühen Krankheitsstadium, möglich [24, 37, 66, 70]. Auch in unserer Studie erwies sich die Arthrosonographie als sehr hilfreiches Tool. Bei 81,1 % der Patienten wurde eine sonographische Untersuchung einzelner, schmerzhafter peripherer Gelenke durchgeführt. Bei 36,7 % ergab sich der Verdacht auf eine PA. Jeder Patient mit Verdacht auf PA in der Arthrosonographie wurde einer zusätzlichen, weiteren bildgebenden Diagnostik zugeführt. Bei 36,4 % ließ sich der Verdacht im Röntgen oder der MRT nicht bestätigen. Knochenerosionen und zerstörte Gelenke, welche man mithilfe der Röntgenuntersuchung feststellen könnte, findet man bei der eA nur selten [10, 25, 36]. Unsere Studie bestätigt diese Annahme. 82,9 % der klinisch evaluierten 111 Patienten erhielten eine konventionelle Röntgenuntersuchung der peripheren Gelenke. Nur bei 5,4 % von ihnen fanden sich destruktive Gelenksveränderungen. Sechsdreißig % der Patienten wurden MR-tomographisch untersucht. Dabei wurde bei 50,0 % eine PA diagnostiziert.

Nur 3,6 % der Patienten in unserer Studie zeigten radiologische Anzeichen für eine Enthesitis. Erstaunlicherweise erfüllten nur zwei von ihnen die Kriterien für eine eA, bei zwei ergab sich kein weiterer Anhalt für Gelenkentzündungen. Enthesitiden sind ein typisches Symptom der SpA. Es wäre daher abzuwarten, ob die betroffenen Patienten in Zukunft eventuell noch weitere Symptome entwickeln. Zu einer ähnlichen Prävalenz der Enthesitiden kamen Lanna et al. (5,4 %) [51]. Bei Salvarani et al. [41] lag sie mit 10 % etwas über der unseren.

Das Alter bei ED der eA lag bei den in unserer Studie klinisch untersuchten Patienten im Median bei 50 Jahren, bei Patienten mit vorbekannter eA mit 41

Jahren etwas darunter. Im Median vergingen bei Patienten mit neudiagnostizierter eA ca. drei Jahre, bei Patienten mit vorbekannter eA 2,5 Jahre von Beginn der Arthralgien bis zur Diagnosestellung der eA. Bei einzelnen Patienten vergingen bis zu 43 Jahre.

Wird eine eA nicht frühzeitig entdeckt und angemessen therapiert, kann sich dies sehr negativ auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirken. Viele Patienten sind nicht ausreichend über den Zusammenhang von CED und Arthralgien informiert. Zudem stehen die gastroenterologischen Beschwerden bei vielen Patienten so im Vordergrund, dass Arthritiden übersehen oder als irrelevant abgetan werden. Für eine frühzeitige Diagnosestellung sollte idealerweise jeder Patient gezielt auf Gelenkmanifestationen der CED untersucht und bei Verdacht auf eA einem Rheumatologen vorgestellt werden. Aufgrund mangelnder Daten zur Häufigkeit der eA sowie fehlender konkreter Diagnosekriterien [3] fällt es Gastroenterologen, Orthopäden oder Hausärzten häufig schwer, die Gelenkbeschwerden einzuordnen und die Diagnose eA zu stellen. Vor allem bei Patienten höheren Alters werden aufgrund der häufigen Prävalenz der Erkrankung [126], Gelenkschmerzen oft als Arthrose abgetan. In unserer Studie zeigte sich, dass diese Diagnose zwar oft zutrifft, Arthritis und Arthrose jedoch auch parallel bei ein und demselben Patienten vorliegen können.

Eine Screening-Methode zur Vorselektion von Patienten mit Gelenkbeschwerden würde sich im Praxisalltag als sehr hilfreich erweisen. Aktuell existiert nur ein Fragebogen in englischer Sprache für Patienten mit axialer eA [93]. Zur Frühdiagnostik der PsA entwickelten Härle et al. 2010 einen speziellen Screening-Fragebogen („GEPARD“) [92], der es dem behandelnden Arzt erleichtern soll, Patienten mit PsA unter Patienten mit Psoriasis herauszufinden (Sensitivität: 89 %, Spezifität 69,1 %). Der Fragebogen fragt sowohl nach Symptomen der axialen als auch der peripheren Arthritis. Die PsA gehört wie die eA zur Gruppe der seronegativen SpA und manifestiert sich mit sehr ähnlichen klinischen Symptomen [2-5]. Aufgrund der großen Ähnlichkeit der beiden Erkrankungen entschlossen wir uns in unserer Studie dazu, den GEPARD-Fragebogen [92] für PsA als Screening-Tool zu verwenden.

Ein großer Vorteil des Fragebogens ist, dass er von Patienten selbstständig innerhalb weniger Minuten ausgefüllt werden kann. Somit können in kurzer Zeit und ohne großen Aufwand Patienten mit arthritischen Beschwerden für die weitere rheumatologische Abklärung herausgefiltert werden.

58,8 % der Patienten in unserer Studie beantworteten den Fragebogen (Fragebogen 1) mit mindestens vier Fragen positiv. Nur bei gut jedem Dritten von ihnen wurde eine eA diagnostiziert, zwei Drittel wurden durch den Fragebogen falsch positiv gewertet. Daraus schließen wir, dass der Fragebogen für die Vorselektion von Patienten mit eA nur eingeschränkt von Nutzen ist. Eine 2014 in unserem Hause durchgeführte Studie zur Prävalenz der PsA kam zu ähnlichen, wenngleich etwas besseren Ergebnissen [121]. Damals stellten sich ca. 50 % der Patienten als falsch positiv heraus. Die Verwendung des GEPARD-Fragebogens für Patienten mit eA scheint nicht optimal. Ein weiterer Nachteil des Fragebogens liegt laut Härle et al. darin, dass er hauptsächlich von Patienten mit rheumatologischen Beschwerden ausgefüllt wird und nur wenige beschwerdefreie Patienten erfasst [92]. Zur Verbesserung der Spezifität des GEPARD-Fragebogens könnte gegebenenfalls eine veränderte Gewichtung der einzelnen Fragen beitragen. Frage sieben fragt konkret, ob die Diagnose Arthritis bereits gestellt wurde. Es wäre daher sinnvoll, sie mit einer höheren Punktzahl ins Ergebnis einfließen zu lassen. Zur Abgrenzung zur Symptomatik bei Arthrose, könnte die Dauer der Morgensteifigkeit (Frage 4a bzw. 13) berücksichtigt werden. SpA gehen in der Regel mit einer Morgensteifigkeit von mindestens 30 Minuten einher [127]. Für die Zukunft wäre es daher notwendig, weitere Studien mit einem veränderten GEPARD-Fragebogen durchzuführen, bzw. gegebenenfalls neue, für die eA noch besser geeignete Screening-Methoden zu entwickeln.

Eine systemisch wirksame Medikation mit Cortison, DMARD oder TNF α – Blockern kann sich auf die Krankheitsaktivität sowohl der CED als auch der eA auswirken. Dies sollte bei der Auswertung der Daten beachtet werden. Symptome können verschleiert und laborchemische Entzündungsparameter gesenkt werden. 99,1 % der in unserer Studie klinisch evaluierten Patienten hatten im Laufe ihrer Krankheitsgeschichte bereits eine systemische Medikation

erhalten. Bei 86,5 % waren sogar schon mehrere verschiedene Medikamentenklassen zum Einsatz gekommen.

Unter den Patienten mit vorbekannter eA wurde bei 83,0 % zum Zeitpunkt der Befragung eine systemisch wirksame Medikation angewandt. 21,3 % erhielten sogar gleichzeitig Medikamente zweier unterschiedlicher Substanzklassen.

Obwohl sie bei Patienten mit CED potentiell die gastrointestinale Entzündung triggern oder verschlechtern können [10, 22, 32, 34, 35, 94], gaben 61,7 % der Patienten mit vorbekannter eA an, zur Behandlung ihrer Gelenksymptome bei Bedarf oder sogar dauerhaft NSAR einzunehmen. Über die negativen Auswirkungen von NSAR auf die Darmschleimhaut bei Patienten mit CED scheint daher noch Aufklärungsbedarf zu bestehen. Insgesamt existieren speziell zur medikamentösen Therapie der eA bisher nur wenige Daten [10]. Die Therapie der eA sollte daher Gegenstand weiterer Forschung sein.

Um eine möglichst hohe Sicherheit bei der Diagnosestellung der eA zu erreichen, ist die enge Zusammenarbeit von Gastroenterologen und Rheumatologen gefragt. Eben diese erfolgte in der vorliegenden Studie. Die Diagnose CED war vom Gastroenterologen gesichert, ebenso war dieser für die Rekrutierung der Patienten mittels Fragebogen zuständig. Die rheumatologische Untersuchung der vorselektierten Patienten auf der anderen Seite, erfolgte stets durch denselben, klinisch erfahrenen Rheumatologen anhand der gängigen ASAS-Kriterien zur Diagnostik der SpA.

Einschränkend ist zu erwähnen, dass Fragebogen 1 vermutlich eher von Patienten mit rheumatischen Beschwerden ausgefüllt wird [92, 121]. Patienten ohne Gelenksbeschwerden wurden nur zu einem geringeren Teil erfasst. Die Prävalenz der eA könnte daher überschätzt worden sein.

Auf der anderen Seite könnte die Anzahl der Patienten mit vorbestehender eA unterschätzt worden sein. Die Information, ob eine eA bereits diagnostiziert wurde oder nicht, stützte sich allein auf die schriftliche Angabe der Patienten auf Fragebogen 2. Zur Verbesserung der Diagnosesicherheit erfolgte daher eine stichprobenartige Befragung und Evaluation der Krankengeschichte.

19,8 % der Patienten hatten auf Fragebogen 1 vier oder mehr Fragen mit „ja“ beantwortet, lehnten eine klinische Untersuchung jedoch ab oder konnten telefonisch nicht erreicht werden. In der Annahme, dass der Leidensdruck bei diesen Patienten eher gering sei, wurden diese zu den Patienten „ohne eA“ gezählt. Dies könnte zu einer Unterschätzung der Prävalenz der eA geführt haben. Um eine möglichst genaue Aussage über die Prävalenz der eA treffen zu können, müsste eine rheumatologische Untersuchung aller Patienten, auch derer, die sich bereits in rheumatologischer Behandlung befanden und unabhängig davon ob mit Gelenksbeschwerden oder beschwerdefrei, erfolgen. Insgesamt berücksichtigt die vorliegende prospektive Studie viele Kritikpunkte vorangegangener Studien. Die rheumatologische Evaluation erfolgte immer durch denselben, erfahrenen Rheumatologen, anhand der aktuellen ASAS-Kriterien und unter Anwendung entsprechender bildgebender Maßnahmen. Dies gewährleistete eine hohe diagnostische Sicherheit. Des Weiteren wurde darauf geachtet, dass CED-Patienten, unabhängig von ihrer Beschwerdesymptomatik, sowohl aus dem niedergelassenen, als auch aus dem universitätsklinischen Bereich, eingeschlossen wurden. Als eine der wenigen, zeichnet sich diese Studie zudem dadurch aus, dass sie sowohl axiale, als auch periphere Formen der SpA betrachtet.

5 Zusammenfassung

CED sind häufige Krankheitsbilder in gastroenterologischen Praxen und Kliniken. Eine der häufigsten EIM der CED stellt die eA dar. Über die Prävalenz dieser Erkrankung gibt es bis heute sehr widersprüchliche Daten. Die eA gehört zur Gruppe der SpA und kann sich in Form von Entzündungen peripherer Gelenke, der WS und den SI, sowie mit Enthesitiden äußern. Die Erkrankung verläuft teils schwer und kann bleibende Gelenkschäden hinterlassen. Daher ist eine frühzeitige Diagnose und Therapie unerlässlich und kann die Lebensqualität der Betroffenen verbessern. Die enge Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologen und Rheumatologen ist enorm wichtig. Bisher finden nur wenige Betroffene den Weg zum Rheumatologen.

Mithilfe der vorliegenden Studie sollte in enger Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologen und Rheumatologen die Prävalenz von SpA und SI in Südwürttemberg ermittelt werden. Sie ist die erste, die sowohl Patienten mit gesicherter CED aus Praxen niedergelassener Gastroenterologen (n = 209), sowie aus dem klinischen Bereich (n = 191) mit einbezieht. Die Patienten wurden gebeten, einen Fragebogen, der an den zur Frühdiagnostik von Patienten mit PsA entwickelten GEPARD [92] zu Gelenk- und Rückenschmerzen angelehnt ist, auszufüllen. Aus der Patientenkohorte mit mindestens vier positiv beantworteten Fragen wurden 111 Patienten anschließend klinisch-rheumatologisch untersucht. Um eine bestmögliche Diagnosesicherheit zu erlangen, wurde die Untersuchung immer von demselben Rheumatologen und anhand der ASAS-Kriterien für SpA [8, 9] durchgeführt. Neben Laboruntersuchungen fanden, angepasst an die klinischen Symptome der Patienten, Röntgenuntersuchungen, Arthrosonographie und MRT Anwendung. Vierundvierzig Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits in rheumatologischer Behandlung. Sie wurden angehalten, einen zweiten Fragebogen auszufüllen.

Wir ermittelten für die eA eine Gesamtprävalenz von 20,3 %. Bei 8,0 % war diese vorbekannt. Bei 12,3 % wurde die Diagnose im Rahmen der Studie neu gestellt.

Bei je 32,7 % der klinisch evaluierten Patienten lag eine rein axiale, bzw. periphere Gelenkbeteiligung vor, bei 34,7 % eine gemischt axiale und periphere Gelenkbeteiligung. Für die SI ergab sich eine Prävalenz von 18,0 %. 22,1 % der Patienten mit MC und 16,1 % der Patienten mit CU litten unter einer eA. Dieses Ergebnis war nicht signifikant. Mit 25,7 % lag die Prävalenz der eA bei Patienten der Gastroenterologie des UKT deutlich über der Prävalenz der Patienten aus dem niedergelassenen Bereich (15,3 %). Es ergab sich ein Signifikanzniveau von $p = 0.010$.

Der GEPARD-Fragebogen dient zur Vorselektion von Patienten mit Gelenkbeschwerden unter Psoriasis-Patienten [92]. Er kann dadurch eine frühzeitige Diagnostik und Einbeziehung eines Rheumatologen ermöglichen. Der Fragebogen erfragt alle, auch für die eA typischen Symptome. Bei zwei Dritteln falsch positiv selektierten Patienten, befanden wir ihn jedoch als für die eA nicht optimal geeignet.

Generell wurden ausdrücklich alle CED-Patienten, ob mit oder ohne Gelenkbeschwerden, gebeten den Fragebogen auszufüllen. Nichts desto trotz ließ sich nicht vermeiden, dass Patienten mit Arthralgien dieser Bitte vermutlich etwas häufiger nachkamen, weshalb sie in der vorliegenden Studie leicht überrepräsentiert sein könnten.

Mit einer Gesamtprävalenz von 20,3 % für die eA, liegt unsere Studie innerhalb der Prävalenzspanne, die sich aus bisherigen Studien ergibt (13,6 – 45,7 %) [39-43]. Eine italienisch-niederländische Kooperationsstudie von Salvarani et al. (18,1 %) [41] und eine norwegische Studie von Palm et al. (22 %) [42] stützen unser Ergebnis.

Abschließend lässt sich sagen, dass die eA, obwohl sich zahlreiche Studien mit dem Thema beschäftigen, bis heute nicht ausreichend erforscht ist. Ziel weiterer Studien sollte daher sein, klare Diagnosekriterien zu entwickeln. Dies würde einheitlichere Studienergebnisse ermöglichen und den Weg dafür ebnen, dass in Zukunft eine frühzeitige Diagnostik erfolgen und die entsprechende Therapie eingeleitet werden kann.

6 Verzeichnisse

6.1 Literaturverzeichnis

1. Moll, J.M., et al., *Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome*. *Medicine* (Baltimore), 1974. **53**(5): p. 343-64.
2. Khan, M.A., *Update on spondyloarthropathies*. *Ann Intern Med*, 2002. **136**(12): p. 896-907.
3. Braun, J. and J. Sieper, *[Spondyloarthritides]*. *Z Rheumatol*, 2010. **69**(5): p. 425-32; quiz 433-4.
4. Dougados, M. and D. Baeten, *Spondyloarthritis*. *Lancet*, 2011. **377**(9783): p. 2127-37.
5. Schueller-Weidekamm, C. and G. Schueller, *[Sacroiliitis or pseudosacroiliitis?]*. *Radiologe*, 2012. **52**(2): p. 132-40.
6. Amor, B., M. Dougados, and M. Mijiyawa, *[Criteria of the classification of spondylarthropathies]*. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1990. **57**(2): p. 85-9.
7. Dougados, M., et al., *The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy*. *Arthritis Rheum*, 1991. **34**(10): p. 1218-27.
8. 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*, 2009. **68**(6): p. 777-83.
9. Rudwaleit, M., et al., *The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(1): p. 25-31.
10. Arvikar, S. and M. Fisher, *Inflammatory bowel disease associated arthropathy*. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 2011. **4**(3): p. 123-131.
11. Queiro, R., et al., *Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study*. *Clin Rheumatol*, 2000. **19**(6): p. 445-9.
12. Calin, A., et al., *Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis*. *JAMA*, 1977. **237**(24): p. 2613-4.
13. Sieper, J., et al., *New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(6): p. 784-8.
14. Rudwaleit, M. and J. Sieper, *[Diagnosis and early diagnosis of ankylosing spondylitis]*. *Z Rheumatol*, 2004. **63**(3): p. 193-202.
15. Sieper, J., et al., *Ankylosing spondylitis: an overview*. *Ann Rheum Dis*, 2002. **61 Suppl 3**: p. iii8-18.
16. Braun, J., et al., *Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**(1): p. 58-67.
17. Brown, M.A., et al., *HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom*. *Ann Rheum Dis*, 1996. **55**(4): p. 268-70.
18. Freeston, J., et al., *Ankylosing spondylitis, HLA-B27 positivity and the need for biologic therapies*. *Joint Bone Spine*, 2007. **74**(2): p. 140-3.
19. Kim, T.J., et al., *HLA-B27 homozygosity has no influence on clinical manifestations and functional disability in ankylosing spondylitis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2009. **27**(4): p. 574-9.

20. Brewerton, D.A., et al., *Ankylosing spondylitis and HL-A 27*. Lancet, 1973. **1**(7809): p. 904-7.
21. van der Linden, S., H.A. Valkenburg, and A. Cats, *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria*. Arthritis Rheum, 1984. **27**(4): p. 361-8.
22. Ronneberger, M., *Enteropathische Arthritis*. Zeitschrift für Rheumatologie, 2009. **68**(4): p. 329-336.
23. McGonagle, D., et al., *Enthesitis in spondyloarthropathy*. Curr Opin Rheumatol, 1999. **11**(4): p. 244-50.
24. Spadaro, A., et al., *Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis*. Rheumatology (Oxford), 2011. **50**(11): p. 2080-6.
25. Perez-Alamino, R., H. Maldonado-Ficco, and J.A. Maldonado-Cocco, *Rheumatic manifestations in inflammatory bowel diseases: a link between GI and rheumatology*. Clin Rheumatol, 2015.
26. Loftus, E.V., Jr., *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences*. Gastroenterology, 2004. **126**(6): p. 1504-17.
27. Karlinger, K., et al., *The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease*. Eur J Radiol, 2000. **35**(3): p. 154-67.
28. Feuerbach, S. and J. Scholmerich, *[Chronic inflammatory intestinal diseases: Crohn's disease and ulcerative colitis. 2. The imaging procedure in ulcerative colitis and the therapy of Crohn's disease and ulcerative colitis]*. Radiologe, 2000. **40**(4): p. 415-28.
29. Jayanthi, V., C.S. Probert, and J.F. Mayberry, *Epidemiology of inflammatory bowel disease*. Q J Med, 1991. **78**(285): p. 5-12.
30. Fiocchi, C., *Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis*. Gastroenterology, 1998. **115**(1): p. 182-205.
31. Baumgart, D.C. and W.J. Sandborn, *Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies*. Lancet, 2007. **369**(9573): p. 1641-57.
32. Mayet, W.-J., *Rheumatologische Symptome bei gastroenterologischen Erkrankungen*. Der Gastroenterologe, 2011. **6**(4): p. 307-315.
33. Bywaters, E.G. and B.M. Ansell, *Arthritis associated with ulcerative colitis; a clinical and pathological study*. Ann Rheum Dis, 1958. **17**(2): p. 169-83.
34. Peluso, R., et al., *Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment*. Clin Dev Immunol, 2013. **2013**: p. 631408.
35. Rudwaleit, M. and D. Baeten, *Ankylosing spondylitis and bowel disease*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006. **20**(3): p. 451-71.
36. Orchard, T.R., B.P. Wordsworth, and D.P. Jewell, *Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history*. Gut, 1998. **42**(3): p. 387-91.
37. Atzeni, F., et al., *Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(1): p. 20-3.
38. Karreman, M.C., et al., *The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis*. J Crohns Colitis, 2016.
39. Protzer, U., et al., *Enteropathische Spondarthritiden bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: Prävalenz, Befallsmuster und HLA-Assoziation*. coloproctology, 1997. **19**(2): p. 59-66.
40. de Vlam, K., et al., *Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association*. J Rheumatol, 2000. **27**(12): p. 2860-5.
41. Salvarani, C., et al., *Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients*. Scand J Gastroenterol, 2001. **36**(12): p. 1307-13.

42. Palm, O., et al., *Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study)*. J Rheumatol, 2002. **29**(3): p. 511-5.
43. Turkcapar, N., et al., *The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease*. Rheumatol Int, 2006. **26**(7): p. 663-8.
44. Nguyen, G.C., et al., *Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic Whites: characterization of a large North American cohort*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(5): p. 1012-23.
45. Ott, C., et al., *Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(34): p. 12269-76.
46. Bandyopadhyay, D., et al., *Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in Indian patients*. Indian J Gastroenterol, 2015. **34**(5): p. 387-94.
47. Gotler, J., et al., *Utilizing MR enterography for detection of sacroiliitis in patients with inflammatory bowel disease*. J Magn Reson Imaging, 2015. **42**(1): p. 121-7.
48. Karmiris, K., et al., *Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease*. J Crohns Colitis, 2016. **10**(4): p. 429-36.
49. Suh, C.H., et al., *Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease*. J Korean Med Sci, 1998. **13**(1): p. 39-43.
50. Christodoulou, D.K., et al., *Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature*. Dig Liver Dis, 2002. **34**(11): p. 781-6.
51. Lanna, C.C., et al., *A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations*. Clin Rheumatol, 2008. **27**(4): p. 503-9.
52. Leclerc-Jacob, S., et al., *The prevalence of inflammatory sacroiliitis assessed on magnetic resonance imaging of inflammatory bowel disease: a retrospective study performed on 186 patients*. Aliment Pharmacol Ther, 2014. **39**(9): p. 957-62.
53. Fatemi, A., et al., *Relationship between articular and nonarticular manifestations in inflammatory bowel diseases*. J Res Med Sci, 2016. **21**: p. 48.
54. Indiveri, L., et al., *A clinical audit of inflammatory bowel disease in a South African tertiary institution: review*. South African Gastroenterology Review, 2010. **8**(3): p. 6-18.
55. Haslock, I., *Arthritis and Crohn's disease. A family study*. Ann Rheum Dis, 1973. **32**(6): p. 479-86.
56. Vavricka, S.R., et al., *Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort*. Am J Gastroenterol, 2011. **106**(1): p. 110-9.
57. Kucuksahin, O., et al., *AB0715 The Frequency of Spondyloarthropathy in Inflammatory Bowel Diseases*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2014. **73**(Suppl 2): p. 1040-1040.
58. Al-Shamali, M.A., et al., *Ulcerative colitis in Kuwait: a review of 90 cases*. Digestion, 2003. **67**(4): p. 218-24.
59. Bolten, W., *Rheuma und Magen-Darm-Trakt*. DEUTSCHES ARZTEBLATT-KOLN-, 1996. **93**: p. 303-307.
60. Yuksel, I., et al., *Peripheral arthritis in the course of inflammatory bowel diseases*. Dig Dis Sci, 2011. **56**(1): p. 183-7.
61. Taurog, J.D., et al., *The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats*. J Exp Med, 1994. **180**(6): p. 2359-64.
62. Turner, M.J., et al., *HLA-B27 misfolding in transgenic rats is associated with activation of the unfolded protein response*. J Immunol, 2005. **175**(4): p. 2438-48.

63. Orchard, T.R., et al., *Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*, 2000. **118**(2): p. 274-8.
64. Crane, A.M., et al., *Role of NOD2 variants in spondylarthritis*. *Arthritis & Rheumatism*, 2002. **46**(6): p. 1629-1633.
65. Rudwaleit, M., et al., *How to diagnose axial spondyloarthritis early*. *Ann Rheum Dis*, 2004. **63**(5): p. 535-43.
66. Kiltz, U., et al., *DGRh-S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen*. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2014. **73**(2): p. 49-65.
67. Braun, J. and X. Baraliakos, *Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70 Suppl 1**: p. i97-103.
68. Bennet, P. and P. Wood. *Recommendations—ankylosing spondylitis*. in *Population studies of the rheumatic diseases, International congress series*. 1966.
69. Bollow, M., et al., *[Imaging diagnosis in suspected inflammatory rheumatoid axial skeleton diseases (sacroiliitis)]*. *Z Rheumatol*, 1999. **58**(2): p. 61-70.
70. Maksymowych, W.P., *Progress in spondylarthritis. Spondyloarthritis: lessons from imaging*. *Arthritis Res Ther*, 2009. **11**(3): p. 222.
71. Creemers, M.C., et al., *Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(1): p. 127-9.
72. Rudwaleit, M., et al., *Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(10): p. 1520-7.
73. Lambert, R.G., et al., *Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group*. *Ann Rheum Dis*, 2016.
74. Baraliakos, X., et al., *Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(5): p. 730-4.
75. Rennie, W.J., et al., *Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis: standard clinical protocols may omit inflammatory lesions in thoracic vertebrae*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(9): p. 1187-93.
76. Song, I.H., et al., *The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(11): p. 1535-40.
77. Khan, M.A., I. Kushner, and W.E. Braun, *Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 1977. **20**(4): p. 909-12.
78. Chung, H.Y., et al., *HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(11): p. 1930-6.
79. Rodriguez-Reyna, T.S., C. Martinez-Reyes, and J.K. Yamamoto-Furusho, *Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease*. *World J Gastroenterol*, 2009. **15**(44): p. 5517-24.
80. Orchard, T.R., et al., *The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated with established Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009. **29**(2): p. 193-7.
81. van Venrooij, W.J., A.J. Zendman, and G.J. Pruijn, *Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis*. *Autoimmun Rev*, 2006. **6**(1): p. 37-41.
82. Luime, J.J., et al., *Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(2): p. 337-44.

83. Whiting, P.F., et al., *Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis*. *Ann Intern Med*, 2010. **152**(7): p. 456-64; W155-66.
84. Rantapaa-Dahlqvist, S., et al., *Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(10): p. 2741-9.
85. Feist, E., K. Egerer, and G.-R. Burmester, *Autoantikörperprofile bei der rheumatoiden Arthritis*. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2007. **66**(3): p. 212-218.
86. Steiner, G. and J. Smolen, *Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance*. *Arthritis Res*, 2002. **4 Suppl 2**: p. S1-5.
87. Schellekens, G.A., et al., *The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide*. *Arthritis Rheum*, 2000. **43**(1): p. 155-63.
88. Dorner, T., et al., *Rheumatoid factor revisited*. *Curr Opin Rheumatol*, 2004. **16**(3): p. 246-53.
89. van Gaalen, F.A., et al., *Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study*. *Arthritis Rheum*, 2004. **50**(3): p. 709-15.
90. Lindqvist, E., et al., *Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(2): p. 196-201.
91. Avouac, J., L. Gossec, and M. Dougados, *Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**(7): p. 845-51.
92. Harle, P., et al., *[Detection of psoriasis arthritis with the GEPARD patient questionnaire in a dermatologic outpatient setting]*. *Z Rheumatol*, 2010. **69**(2): p. 157-60, 162-3.
93. Alnaqbi, K.A., et al., *Development, sensibility, and reliability of the Toronto Axial Spondyloarthritis Questionnaire in inflammatory bowel disease*. *J Rheumatol*, 2013. **40**(10): p. 1726-35.
94. Kiltz, U., et al., *DGRh-S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen*. *Z Rheumatol*, 2014. **2**(73): p. 78-96.
95. Castro-Laria, L., et al., *Initial experience with golimumab in clinical practice for ulcerative colitis*. *Rev Esp Enferm Dig*, 2016. **108**(3): p. 129-32.
96. Lowenberg, M., N. de Boer, and F. Hoentjen, *Golimumab for the treatment of ulcerative colitis*. *Clin Exp Gastroenterol*, 2014. **7**: p. 53-9.
97. Sandborn, W.J., et al., *Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis*. *Gastroenterology*, 2014. **146**(1): p. 85-95; quiz e14-5.
98. Sandborn, W.J., et al., *Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis*. *Gastroenterology*, 2014. **146**(1): p. 96-109 e1.
99. Sieper, J., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis*. *Arthritis Rheumatol*, 2015. **67**(10): p. 2702-12.
100. Moon, W., et al., *Efficacy and safety of certolizumab pegol for Crohn's disease in clinical practice*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015. **42**(4): p. 428-40.
101. Rudwaleit, M., et al., *Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016. **68**(6): p. 838-44.
102. Schreiber, S., et al., *Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(3): p. 239-50.

103. Schreiber, S., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease*. Gastroenterology, 2005. **129**(3): p. 807-18.
104. Landewe, R., et al., *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): p. 39-47.
105. Sieper, J., et al., *Impact of Certolizumab Pegol on Patient-Reported Outcomes in Patients With Axial Spondyloarthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2015. **67**(10): p. 1475-80.
106. Wu, D., et al., *Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis*. BMC Musculoskelet Disord, 2015. **16**: p. 19.
107. Cote-Daigneault, J., et al., *Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data?* United European Gastroenterol J, 2015. **3**(5): p. 419-28.
108. Gottlieb, A., et al., *Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial*. Lancet, 2009. **373**(9664): p. 633-40.
109. Warren, R.B. and H. Chinoy, *Ustekinumab for psoriatic arthritis: close to the PSUMMIT?* Lancet, 2013. **382**(9894): p. 748-9.
110. Feagan, B.G., et al., *Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease*. N Engl J Med, 2016. **375**(20): p. 1946-1960.
111. Sandborn, W.J., et al., *A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease*. Gastroenterology, 2008. **135**(4): p. 1130-41.
112. Poddubnyy, D., et al., *Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS)*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(5): p. 817-23.
113. Baeten, D., et al., *Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2013. **382**(9906): p. 1705-13.
114. Baeten, D., et al., *Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis*. N Engl J Med, 2015. **373**(26): p. 2534-48.
115. Baraliakos, X., et al., *Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(2): p. 408-12.
116. Baraliakos, X., et al., *Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial*. Clin Exp Rheumatol, 2017.
117. Braun, J., X. Baraliakos, and U. Kiltz, *Secukinumab (AIN457) in the treatment of ankylosing spondylitis*. Expert Opin Biol Ther, 2016. **16**(5): p. 711-22.
118. Lubrano, E. and F.M. Perrotta, *Secukinumab for ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis*. Ther Clin Risk Manag, 2016. **12**: p. 1587-1592.
119. Hueber, W., et al., *Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial*. Gut, 2012. **61**(12): p. 1693-700.
120. Hermann, J., *[Spondyloarthritis and quality of life]*. Z Rheumatol, 2010. **69**(3): p. 213-9.
121. Henes, J.C., et al., *High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: a cross-sectional study*. Rheumatol Int, 2014. **34**(2): p. 227-34.
122. Ananthakrishnan, A.N., *Epidemiology and risk factors for IBD*. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 2015. **12**(4): p. 205-217.

123. Duerr, R.H., et al., *Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Comparison with other colitides/diarrheal illnesses*. *Gastroenterology*, 1991. **100**(6): p. 1590-6.
124. McKenzie, H., et al., *Antibody to selected strains of Saccharomyces cerevisiae (baker's and brewer's yeast) and Candida albicans in Crohn's disease*. *Gut*, 1990. **31**(5): p. 536-8.
125. Reese, G.E., et al., *Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease*. *Am J Gastroenterol*, 2006. **101**(10): p. 2410-22.
126. Rehart, S. and H. Lehnert, *[Arthrosis update]*. *Z Rheumatol*, 2008. **67**(4): p. 305-14.
127. Poddubnyy, D. and M. Rudwaleit, *Early spondyloarthritis*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2012. **38**(2): p. 387-403.

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 ASAS-Kriterien für die axiale Spondyloarthritis nach Rudwaleit et al. (2009)	12
Tabelle 2 ASAS-Kriterien für die periphere Spondyloarthritis nach Rudwaleit et al. 2011	13
Tabelle 3 Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes.....	14
Tabelle 4 Auswahl von Prävalenzstudien zu arthritischer Beteiligung bei Patienten mit CED.....	21
Tabelle 5 New-York-Kriterien: Röntgengrade der Sakroiliitis	26
Tabelle 6 Verschiedene Methoden der Bildgebung: Zeichen der Spondyloarthritis ...	29
Tabelle 7 Häufigkeitsverteilung der Patienten entsprechend ihrer zuweisenden Zentren	42
Tabelle 8 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs über Geschlecht, Alter. Vergleich zwischen den unterschiedlichen Zuweisern	44
Tabelle 9 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs bezüglich der Verteilung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Vergleich zwischen den unterschiedlichen Zuweisern.....	44
Tabelle 10 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs bezogen auf die Auswertung von Fragebogen 1. Vergleich zwischen den unterschiedlichen Zuweisern.....	45
Tabelle 11 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs bezogen auf die Auswertung von Fragebogen 1. Vergleich zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.	46
Tabelle 12 Demographische Daten der klinisch untersuchten Patienten. Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Diagnose eA	49
Tabelle 13 Deskriptive Statistik der Gelenkbeteiligung und Arthralgien bei den klinisch evaluierten Patienten mit eA	56
Tabelle 14 Übersicht über die mittels Bildgebung gestellten Diagnosen	59
Tabelle 15 Übersicht über die Laborergebnisse der klinisch-rheumatologisch evaluierten Patienten	63
Tabelle 16 HLA-B27 Verteilung der klinische evaluierten Patienten mit eA. Vergleich zwischen Patienten mit rein axialer, rein peripherer und sowohl axialer, als auch peripherer Gelenkbeteiligung.	64
Tabelle 17 pANCA Verteilung der klinisch evaluierten Patienten. Vergleich zwischen Patienten mit MC und CU	65
Tabelle 18 ASCA Verteilung der klinisch evaluierten Patienten. Vergleich zwischen Patienten mit MC und CU	65

Tabelle 19 Deskriptive Statistik der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen 2. Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Diagnose eA.....	66
Tabelle 20 Verteilung der Patienten mit und ohne eA im Gesamtkollektiv. Vergleich zwischen den unterschiedlichen Zuweisern	70
Tabelle 21 Verteilung der Patienten mit und ohne eA im Gesamtpatientenkollektiv. Vergleich zwischen Patienten mit MC und CU.	70
Tabelle 22 Medikation der klinisch evaluierten Patienten	71
Tabelle 23 Übersicht über die Einnahme von entzündungshemmenden Schmerzmitteln beim Kollektiv der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen 2.	72
Tabelle 24 Aktuelle Medikation der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen 2	73

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Daktylitis des Zeigefingers?.....	15
Abbildung 2 Studienverlauf, aufgeteilt entsprechend der Ergebnisse aus Fragebogen 1 und weiterer Untersuchungsmethoden.....	43
Abbildung 3 Auswertung der Krankheitsaktivität der CED des Gesamtkollektivs. Vergleich zwischen den unterschiedlichen Zuweisern.....	47
Abbildung 4 Auswertung der Krankheitsaktivität der CED. Vergleich zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.....	48
Abbildung 5 Auswertung der Krankheitsaktivität der CED beim Kollektiv der klinisch evaluierten Patienten. Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Diagnose eA.....	51
Abbildung 6 Schmerzhaftes Gelenke und Gelenkregionen der klinisch evaluierten Patienten. Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Diagnose eA.....	56
Abbildung 7 Schmerzhaftes Gelenke und Gelenkregionen der klinisch evaluierten Patienten mit eA. Vergleich zwischen Patienten mit rein axialer, rein peripherer und sowohl axialer, als auch peripherer Gelenkbeteiligung.....	59
Abbildung 8 Schaubild zum Zweig der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen 2.....	66

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Studie wurde in der rheumatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt.

Die Konzeption und Initiation der Studie erfolgte durch Herrn Dr. Th. Xenitidis in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. J. Henes.

Das Patientenkollektiv wurde mittels eines Fragebogens, angelehnt an den GEPARD-Fragebogen durch die niedergelassenen Zuweiser und die gastroenterologische Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen (siehe 8.1), über die rheumatologische Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen rekrutiert und von Herrn Dr. Th. Xenitidis klinisch-rheumatologisch untersucht. Die über die Fragebögen und in den Untersuchungen erhobenen Daten wurden mir durch Herrn Dr. Th. Xenitidis, in Zusammenarbeit mit Frau Dipl. Inform. Med. Iris Bergmann zur Verfügung gestellt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig unter der Betreuung von Herrn Dr. Th. Xenitidis und in Beratung mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig, nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. J. Henes und Herrn Dr. Th. Xenitidis verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 29.06.2018

8 Anhang

8.1 Zentrumsliste

Nummer	Name	Anschrift
1	Gastroenterologie UKT, Innere Medizin 1 Ansprechpartner Prof. Dr. Martin Götz	Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen
2	Praxis Dr. Friedrich Dreher	Marktplatz 23, 72108 Rottenburg am Neckar
3	Praxis Dres. Martin Frasch und Peter Werner	Wilhelmstr. 24, 71034 Böblingen
4	Praxis Dr. Raible	Obere Wässere 6-8, 72764 Reutlingen
5	Praxis PD Dr. Florian Graepler	Uhlandstr. 14, 72072 Tübingen
6	Hausarztzentrum am Bahnhof, Ansprechpartner Rupert Reiff	Bahnhofstr. 9, 72525 Münsingen
7	Dr. Bernd Swarovsky	Schmiechastr. 50, 72458 Albstadt- Ebingen
8	Dres. Marc Eisold und M.H. Tran	Alexanderstr. 1, 72116 Mössingen
9	Dres. Achim Gulde und Stefan Teipel	Hindenburgstraße 30, 72336 Balingen

8.2 Fragebogen 1

Fragebogen 1

Wichtig!!!: Zentrumsnummer/Patientennummer: _____ / _____

Prävalenz der Sacroiliitis und Spondyloarthritis bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Prevalence of Sacroiliitis and Spondyloarthritis in patients with
Chronic Inflammatory Bowel disease
(POSSIBLE)

Fragebogen 1 (GEPARD Fragebogen):

Bitte kreuzen Sie entweder „Ja“ oder „Nein“ an

Bitte beantworten Sie die Fragen ohne Hilfe ihres Arztes!

Fragen	Ja	Nein
1. Haben Sie schon einmal Gelenkschmerzen gehabt, die mit einer Schwellung eines Gelenkes einherging?		
2. War bei Ihnen schon einmal ein ganzer Finger oder Zeh dick ?		
3. Haben Sie schon einmal Gelenkschmerzen gehabt, die mit einer Rötung eines Gelenkes einherging?		
4. Fühlten sich schon mal Ihre Gelenke nach dem Aufwachen morgens steif an? 4 a) Wenn ja, wie lange? _____ Minuten		
5. Haben Sie schon einmal daran gedacht, dass sie an einer Gelenkerkrankung leiden könnten?		
6. Haben Sie schon einmal einen Arzt wegen Gelenkbeschwerden kontaktiert?		
7. Wurde bei Ihnen jemals die Diagnose einer (Psoriasis)- Arthritis gestellt?		
8. Haben Sie schon einmal Medikamente zur Behandlung von Gelenkschmerzen eingenommen?		
9. Litten Sie schon einmal an mindestens 3 Tagen der Woche an Rücken-/ oder Gesäßschmerzen ?		
Wenn ja, waren oder sind diese Rücken-/ oder Gesäßschmerzen ...		
10.... in den frühen Morgenstunden am schlimmsten ?		
11.... bessern sich diese bei Bewegung ?		
12.... dauern diese in Ruhe an ?		
13.... gehen diese mit einer Steifigkeit am Morgen einher?		

14. Wenn Sie eine dieser Fragen mit „Ja“ beantwortet haben: Seit wann haben Sie diese Beschwerden? (Bitte entsprechendes Kästchen ankreuzen)

mehr als 1 Woche	mehr als 1 Monat	mehr als 3 Monate	mehr als 6 Monate	mehr als 1 Jahr	mehr als 3 Jahre	mehr als 5 Jahre
-----------------------------	-----------------------------	------------------------------	------------------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------

© Härle P, Hartung W, Lehmann P, Ehrenstein B, Schneider N, Müller H et al. Detection of psoriasis arthritis with the GEPARD patient questionnaire in a dermatologic outpatient setting. Z Rheumatol. 2009 May 21.

Achtung, Blatt bitte wenden!



1

Fragebogen 1

Wichtig!!!: Zentrumsnummer/Patientennummer: _____ / _____
.....

Von der Patientin / vom Patienten auszufüllen:

An welcher Erkrankung leiden Sie?

- Colitis ulcerosa
- Morbus Crohn

Vom Internisten / Gastroenterologen auszufüllen:

1. Wie aktiv würden Sie die chronisch-entzündliche Darmerkrankung aktuell einschätzen?

- nicht aktiv
- wenig aktiv
- mäßig aktiv
- sehr aktiv

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!!

8.3 Fragebogen 2

Fragebogen 2

Wichtig!!!: Zentrumsnummer/Patientennummer: _____ / _____

Prävalenz der Sacroiliitis und Spondyloarthritis bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Prevalence of Sacroiliitis and Spondyloarthritis in patients with Chronic Inflammatory Bowel disease
(POSSIBLE)

Fragebogen 2 (nur auszufüllen wenn Sie bereits die Diagnose „Enteropathische Arthritis“ haben und in rheumatologischer Behandlung sind!)

1. Wann trat die chronische Darmerkrankung das erste mal auf? _____ Lebensjahr
 2. Wann traten erstmal Gelenkbeschwerden auf? _____ Lebensjahr
 3. Wann wurde die Diagnose enteropathische Arthritis gestellt? _____ Lebensjahr
 4. Durch wen wurde die Diagnose gestellt? Rheumatologe Orthopäde
Gastroenterologe Anderer
 5. Falls zutreffend: Wie lange haben Sie auf den Termin bei einem Rheumatologen gewartet? _____ Monate
 6. Postleitzahl des Wohnortes: _____

 7. Welche Therapie/n haben sie bisher zur Behandlung der Gelenk- bzw. Wirbelsäulenbeschwerden erhalten bzw. erhalten Sie aktuell?
(Mehrfachnennungen möglich; ungefähre Zeitangaben genügen: Monat/Jahr)
- entzündungshemmende Schmerzmittel
(z.B. Diclofenac, Ibuprofen, Voltaren, Vioxx, Celebrex, Arcoxia ...)
 Dauereinnahme bei Bedarf nie
 - Kortison
seit wann/bis wann? _____ bis _____
beendet wegen: Nebenwirkung Ineffektivität
 sonstiges _____
 - Azathioprin (z.B. Imurek, Azafalk, ...)
seit wann/bis wann? _____ bis _____
beendet wegen: Nebenwirkung Ineffektivität
 sonstiges _____
 - Mesalazin (z.B. Salofalk, Claversal)
seit wann/bis wann? _____ bis _____
beendet wegen: Nebenwirkung Ineffektivität

Fragebogen 2

Wichtig!!!: Zentrumsnummer/Patientennummer: _____/_____

sonstiges _____

Ciclosporin A (z.B. Immunosporin; Sandimmun ...)

seit wann/bis wann? _____ bis _____

beendet wegen: Nebenwirkung Ineffektivität

sonstiges _____

Etanercept (Enbrel)

seit wann/bis wann? _____ bis _____

beendet wegen: Nebenwirkung Ineffektivität

sonstiges _____

Infliximab (Remicade)

seit wann/bis wann? _____ bis _____

beendet wegen: Nebenwirkung Ineffektivität

sonstiges _____

Adalimumab (Humira)

seit wann/bis wann? _____ bis _____

beendet wegen: Nebenwirkung Ineffektivität

sonstiges _____

8. Bitte stark würden Sie Ihre Schmerzen in den letzten 2 Wochen angeben?

keine Schmerzen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 stärkste Schmerzen

9. Wie aktiv würden Sie Ihre chronisch-entzündliche Darmerkrankung in den letzten 2 Wochen einschätzen?

nicht aktiv 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr aktiv

10. Wie aktiv würden Sie Ihre enteropathische Arthritis in den letzten 2 Wochen einschätzen?

nicht aktiv 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr aktiv

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!!

8.4 Einverständniserklärung

 <p>UNIVERSITÄTS KLINIKUM TÜBINGEN</p>	<p>Universitätsklinikum Tübingen</p>  <p>Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Immunologie, Rheumatologie und Autoimmunerkrankungen INDIRA</p>
Medizinische Klinik II · Ottfried-Müller-Str. 10 · 72076 Tübingen	Leitung: Prof. Dr. med. G. Fierbeck Stellvertretung: PD Dr. med. Ch. Deuter Homepage: www.medizin.uni-tuebingen.de/indra
<p>Patienten-Information und Einverständniserklärung</p>	<p>Interdisziplinäre Sprechstunde</p> <ul style="list-style-type: none">▶ Internistische Rheumatologie▶ Dermatologie▶ Ophthalmologie▶ Orthopädie▶ Pädiatrische Rheumatologie▶ Nephrologie u. Hochdruckkrankheiten <p>Servicetelefon: (07071) 29-80681 Fax: (07071) 29-4398 Ansprechpartner: Dr. med. Th. Xenitidis</p>

Prävalenz der Sacroiliitis und Spondyloarthritis bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Prevalence of Sacroiliitis and Spondyloarthritis in patients with
Chronic Inflammatory Bowel disease
(POSSIBLE)

Ansprechpartner:

Dr. med. Th. Xenitidis (Tel.: 07071 29-80681)
Dr. med. Jörg Henes (Tel.: 07071 29-80681)

Sehr geehrter Patient,

bei Ihnen ist eine chronisch-entzündliche Darmbeteiligung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) bekannt. Im Rahmen dieser Darmerkrankung kann es bei einzelnen Patienten auch zu einer gelenkentzündlichen (arthritischen) Erkrankung kommen. Diese nennt sich enteropathische oder enteropathie-assoziierte Arthritis. Die Rheumatologische Abteilung der Universitätsklinik Tübingen, unter Leitung von Herrn

POSSIBLE Version 1.1

1

Dr. med. Jörg Henes, versucht mit Hilfe eines Fragebogens bei Patienten mit einer bekannten chronisch-entzündliche Darmbeteiligung (CED) die Anzahl (Prävalenz) derer Patienten herauszufinden, welche zusätzlich an einer solchen Gelenkerkrankung leiden. Zusätzlich wollen wir eruieren, wie gut die rheumatologische Versorgung in Ihrer Umgegend funktioniert.

Wir bitten Sie daher den folgenden Fragebogen 1 ohne Hilfe Ihres Arztes auszufüllen. Im Anschluss wird Ihr Internist/Gastroenterologe den Fragebogen einsammeln und uns zuschicken. Patienten, bei denen anhand der Antworten auf dem Fragebogen der Verdacht auf eine entzündliche Gelenkerkrankung besteht, werden wir dann kontaktieren (anrufen) um mit ihnen einen Termin in der Rheumatologischen Ambulanz in Tübingen zu vereinbaren. Im Rahmen einer solchen Vorstellung werden dann weiterführende Untersuchungen unternommen, um eine Gelenkentzündung zu bestätigen oder auszuschließen. Sollte sich bei der Krankengeschichte und der körperlichen Untersuchung der Verdacht erhärten, würden wir auch Blutuntersuchungen und gegebenenfalls bildgebende Untersuchungen wie Ultraschall, Röntgen oder Kernspintomographie ergänzen. Die Röntgenuntersuchung dient hierbei der individuellen Patientenversorgung zur Diagnosesicherung.

Insgesamt werden Daten von 500 Patienten erhoben. Der Zeitaufwand für das Ausfüllen der Fragebögen nimmt etwa 10 Minuten in Anspruch. Die Untersuchungsdauer im Rheumatologischen Zentrum Tübingen liegt etwa bei 90 Minuten.

Sollte sich dadurch die Diagnose einer enteropathische Arthritis bestätigen, werden wir einen ausführlichen Bericht mit einer Therapieempfehlung schreiben, sowie ihrem Hausarzt empfehlen Sie bei einem Rheumatologen in Ihrer Nähe weiter betreuen zu lassen. Nach 6 Monaten werden wir Sie dann erneut telefonisch kontaktieren um zu erörtern in wie weit die Weiterversorgung stattgefunden hat.

Sollte bei Ihnen bereits eine enteropathische Arthritis bekannt sein und Sie sich schon in rheumatologischer Behandlung befinden, bitten wir Sie den Fragebogen 1 trotzdem auszufüllen und uns noch ein paar Zusatzinformationen bezüglich des Krankheitsbeginnes, der Diagnose sowie der Krankheitsverlaufes zur Verfügung zu stellen (siehe Fragebogen 2). Eine Vorstellung bei uns ist dann nicht notwendig.

Ihr Internist/Gastroenterologe wird gebeten die aktuelle Aktivität ihrer chronisch-entzündlichen Darmbeteiligung zu beurteilen und uns mitzuteilen anhand der Unterteilung „nicht aktiv – wenig aktiv – mäßig aktiv – stark aktiv“. Wichtig ist uns, dass Sie wissen, dass die Teilnahme freiwillig ist. Es entstehen Ihnen durch die Teilnahme keine Nachteile, vielmehr die Chance eine schwere Gelenkerkrankung frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls rechtzeitig zu therapieren. Dafür ist es notwendig, dass Sie den Fragebogen selbstständig beantworten und – so denn Sie damit einverstanden sind – uns Ihre Telefonnummer mitteilen unter der wir Sie erreichen können. Dies müssen Sie uns aus datenschutzrechtlichen Gründen auch nochmals separat bestätigen.

Des Weiteren ist uns wichtig, dass Sie uns jederzeit mitteilen können, wenn Sie nicht mehr an dieser Studie teilnehmen wollen. Es werden Ihnen dadurch in ihrer weiteren ärztlichen Betreuung keine Nachteile entstehen.

INFORMATION ZUM DATENSCHUTZ

Ihre im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten werden vertraulich behandelt. Selbstverständlich erhalten Dritte keinen Einblick. Die bei einer möglichen ambulanten Untersuchung erhobenen klinischen und laborchemischen Daten unterstehen - wie üblich – der ärztlichen Schweigepflicht. Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden in verschlüsselter (pseudonymisiert, d.h. ohne Namensnennung) Form in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen. Die Daten werden nur mit Nummern codiert. Die Zuordnung der verschlüsselten Daten zu Ihrer Person ist nur anhand einer Patientenliste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, getrennt von den Studienunterlagen aufbewahrt wird und nur dem Studienleiter und dem Ärztlichen Direktor der Abteilung zugänglich ist. Die Daten werden für die Dauer von 10 Jahren in Tübingen aufbewahrt.

 <p>UNIVERSITÄTS KLINIKUM TÜBINGEN</p>	<p>Universitätsklinikum Tübingen</p>  <p>Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Immunologie, Rheumatologie und Autoimmunerkrankungen INDIRA</p> <p>Leitung: Prof. Dr. med. G. Fienback Stellvertretung: PD Dr. med. Ch. Deuter Homepage: www.medicin.uni-tuebingen.de/indra</p> <p>Interdisziplinäre Sprechstunde</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Internistische Rheumatologie ▶ Dermatologie ▶ Ophthalmologie ▶ Orthopädie ▶ Pädiatrische Rheumatologie ▶ Nephrologie u. Hochdruckkrankheiten <p>Servicetelefon: (07071) 29-80681 Fax: (07071) 29-4398 Ansprechpartner: Dr. med. Th. Xenitidis</p>
<p>Medizinische Klinik II · Otfried-Müller-Str. 10 · 72076 Tübingen</p>	
<p>Patienten-Information und Einverständniserklärung</p>	

Ich habe die Aufklärung zu der wissenschaftlichen Studie „**Prävalenz der Sacroiliitis und Spondyloarthritis bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen**“ gelesen und bin mit der Teilnahme einverstanden. Ich bestätige, dass ich über Wesen und Bedeutung der geplanten Untersuchung, deren persönliche Vor- und Nachteile, die Risiken und Nebenwirkungen sowie Freiwilligkeit und Rücktrittsrecht informiert wurde. Alle meine Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich erkläre mich mit den studienbedingten Maßnahmen und der Datenspeicherung und Verwendung im Rahmen der wissenschaftlichen Auswertung in der oben beschriebenen Weise einverstanden. Ich kann jeder Zeit meine Daten beim Studienleiter einsehen. Bei meinem Rücktritt aus der Studie werden die bis dahin erhobenen Daten vernichtet.

Wichtig!!!! Ich bin damit einverstanden, gegebenenfalls zu einer Terminvereinbarung unter folgender Nummer angerufen zu werden

Telefonnummer unter der eine Terminvereinbarung ggf. erfolgen kann

Name, Vorname

Geburtsdatum

Datum, Ort

Unterschrift

9 Danksagung

Ich möchte mich besonders bei meinem Betreuer Herrn Dr. Th. Xenitidis und meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. J.C. Henes für die freundliche Überlassung des Themas und die gute persönliche Betreuung bei meiner Promotion bedanken.

Außerdem bedanke ich mich beim gesamten Team der Rheumatologischen Ambulanz, insbesondere Herrn H. Leibfritz und Frau R. Weyrather, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Mein weiterer Dank gilt den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Eberhard Karls Universität Tübingen, für die statistische Beratung, sowie Frau I. Bergmann für die tatkräftige Unterstützung bei der Erfassung und Verwaltung der Patientendaten.

Weiter möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. M. Götz und seinem Team, sowie allen beteiligten niedergelassenen Kollegen für die freundliche Unterstützung bei der Patientenrekrutierung bedanken.

Abschließend möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich immer unterstützt und motiviert haben.