

Aksial spondylartrit

National behandlingsvejledning (NBV): Aksial spondylarthritis herunder ankyloserende spondylitis

Udarbejdet for Dansk Reumatologisk Selskab af:

Anne Gitte Loft¹ (formand), Annette Schlemmer² (tovholder), Oliver Hendricks³, Hans Christian Horn⁴, Susanne Juhl Pedersen⁵, Randi Pelck⁶, Inge Juul Sørensen⁷.

For Dansk Radiologisk Selskab:

Anne Grethe Jurik⁸

Acknowledgement: Dzenan Masic⁹ (DANBIO)

1: Reumatologisk Afdeling U, Aarhus Universitetshospital

2: Reumatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

3: Kong Christian X's Gighospital

4: Reumatologisk Afdeling C, Odense Universitetshospital

5: Videncenter for Reumatologi og Rygsygdomme, Rigshospitalet – Gentofte

6: Reumatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital Køge

7: Videncenter for Reumatologi og Rygsygdomme, Rigshospitalet – Glostrup

8: Røntgen og Skanning, Aarhus Universitetshospital

9: Diagnostisk Center, Klinik for Gigt og Bindevævssygdomme, Regionshospitalet Silkeborg

Godkendt den 16.11.2017 Revideres (hvert 4. år) November 2021

Ansvarlig for den løbende revidering af dokument er Anne Gitte Loft (formand) i samarbejde med Annette Schlemmer (tovholder)

1	Hvad omfatter denne NBV	3
2	Definition	3
2.1	Kort beskrivelse og inddeling ifølge diagnosekoder (ICD10)	3
2.2	Forekomst	4
2.3	Ætiologi og patogenese	4
3	Diagnose og klinisk præsentation	4
3.1	Klassifikationskriterier	4
3.2	Symptomer	6
3.2.1	Inflammatoriske rygsmerter	6
3.2.2	Ekstra-aksiale symptomer	7
3.3	Kliniske fund	7
3.3.1	Aksiale fund	7
3.3.2	Ekstra-aksiale fund	7
4	Differentialdiagnoser og andre mulige sameksisterende tilstande	8
4.1	Årsager til uspecifikt knoglemarvsødem ved sakroiliakaleddene	8
4.2	Henvi sning og visitation	8
4.3	Billeddiagnostik	9
4.3.1	Flowdiagram for udredning	9
4.3.2	Definitioner på sakroiliitis ved AS/axSpA på MR og RTG	9
4.3.3	Beskrivelse af billeddiagnostiske undersøgelser	10
4.4	Knogleskintigrafi	10
4.5	Ved frakturmistanke	10
5	Opfølgning og monitorering	10
5.1.1	Klinisk opfølgning	10
5.1.2	Billeddiagnostik opfølgning	11
6	Behandling	11
6.1	Information til patienten og pårørende	11
6.2	Træningsterapi	12
6.2.1	Vederlagsfri fysioterapi	12
6.3	NSAID	12
6.4	DMARD	13
6.5	Glukokortikoid	13
6.6	Biologiske lægemidler (bDMARD)	13
6.6.1	Indikation for behandling med bDMARD	13
6.6.2	Prædiktorer for effekt af behandling med TNF α -hæmmer	13
6.6.3	Valg af bDMARD	14
6.6.4	Vurdering af behandlingsrespons	14
6.6.5	Behandlingsskift	14
6.7	Dosisreduktion og/eller seponering ved remission	14
6.8	Hyp pige problemstillinger under behandling	14
6.9	Kirurgi	15
7	DANBIO registrering	15
8	Komplikationer	17
8.1	Osteoporose	17
8.1.1	Dual X-ray Absorptiometry (DXA)-skanning	17
8.1.2	Behandling ud fra DXA-resultater	17
8.2	Columnafraktur	17
8.3	Kardiovaskulær sygdom	18
8.4	Nyresygdom	18
8.5	Lungesygdom	18
9	Uddelegering af arbejdsopgaver til andre faggrupper	18
10	Patientens perspektiv	18
11	Tekniske krav til MR-skanning	19
12	Forkortelser	20
13	Referencer	21

1 HVAD OMFATTER DENNE NBV

Behandlingsvejledning for non-radiografisk inflammatorisk aksial spondylarthritis (axSpA) og ankyloserende spondylitis (AS) hos voksne.

2 DEFINITION

2.1 Kort beskrivelse og inddeling ifølge diagnosekoder (ICD10)

AxSpA og AS omfatter en gruppe kroniske, inflammatoriske sygdomme, med smerter overvejende i ryggen og/eller glutealregionen af mere end 3 måneders varighed, som opfylder de modificerede New York (NY) kriterier for AS¹ og/eller ASAS kriterierne for axSpA², jævnfør skemaerne nedenfor.

- AxSpA omfatter som begreb patienter, der opfylder ASAS kriterierne for axSpA uanset om de opfylder eller ikke opfylder de modificerede New York (NY) kriterier. I indeværende NBV anvendes axSpA udelukkende om patienter, som ikke opfylder de modificerede NY kriterier for AS (d.v.s. non-radiografisk axSpA).
- AS, dvs. radiografisk axSpA, er defineret ved påvisning af forandringer ved konventionel røntgenundersøgelse og opfyldelse af de modificerede NY kriterier for AS.

Nedenstående diagnoser er implementeret i den landsdækkende kliniske kvalitetsdatabase for reumatologi DANBIO.

Det bemærkes, at bidiagnoser er vigtige at tilføje og justere løbende, både i journal og i DANBIO, af hensyn til behandlingen samt den administrative opfølgning af denne.

Tablet 1: Diagnoser omfattet af NBV og ICD10 koder (International Classification of Diseases 10th Revision)

Diagnoser omfattet af NBV	ICD-10 koder	Kommentar
AS	DM45.9	Opfylder de modificerede NY kriterier
AS ved reaktiv arthritis	DM45.9 + DM02.9	
AS med psoriasis	DM45.9 + DM07.2	
AS med Crohns sygdom	DM45.9 + DM07.4	
AS med colitis ulcerosa	DM45.9 + DM07.5	
AS med anterior uveit	DM45.9 + DH20.0	
AxSpA uden specifikation	DM46.9	Opfylder ASAS, men ikke de modificerede NY kriterier. I Danmark anvendes alene den billeddiagnostiske arm i ASAS klassifikations kriteriet for axSpA (se tabel nedenfor).
AxSpA ved reaktiv arthritis	DM46.8 + DM02.9	
AxSpA med psoriasis	DM46.8 + DM07.2	
AxSpA med Crohns sygdom	DM46.8 + DM07.4	
AxSpA med colitis ulcerosa	DM46.8 + DM07.5	
AxSpA med anterior uveitis	DM46.8 + DH20.0	
Diagnoser ikke omfattet af NBV		
Juvenil AS	DM08.1	
Perifer psoriatisk arthritis	DM07.3A	
Entesopati i rygsøjlen	DM46.0	
Sakroiliitis ikke klassificeret andetsteds	DM46.1	MR og/eller RTG påvist sakroiliitis-lignende forandringer hos pt. uden symptomer

ICD-10 kode for perifer spondylartrit findes ikke. Pragmatisk anbefales det, at kodningen her er: DM 13.8, anden specificeret artrit.

2.2 Forekomst

- Hyppigheden af AS skønnes til ca. 0,5 %. Hyppigheden af axSpA skønnes til ca. 1,5 %, men det vides ikke med nøjagtighed, idet der ikke foreligger en ICD-10 kode for tilstanden.
- Kun 1-5 % af HLA-B27 (human leukocyt antigen subtype B) positive individer udvikler AS.
- Førstegradsslægtninge til patienter med AS har en 5-16 % risiko for at udvikle sygdommen.
- Klinisk findes inflammatorisk tarmsygdom (IBD) hos 5-10 % af patienter med AS og yderligere 70 % har subklinisk tarm inflammation.
- Psoriasis forekommer mindst 3 gange så hyppigt hos AS patienter som i den generelle befolkning.

2.3 Ætiologi og patogenese

- Ætiologien til AS og axSpA er ukendt, men er formentlig betinget af et komplekst samspil mellem genetisk disposition og miljømæssige faktorer³⁻⁵.
- Mindst 40 gener er associeret med AS omfattende såvel HLA som ikke-HLA gener. Flere af disse gener er også associeret med IBD, psoriasis og uveitis. Der er påvist en association til interleukin-23 systemet, præsentation af peptider i HLA-systemet, differentiering og aktivering af innate og adaptive immunceller.
- Tarmens bakterier menes desuden at spille en rolle.

3 DIAGNOSE OG KLINISK PRÆSENTATION

Der er ingen diagnosekriterier for axSpA, men klassifikationskriterier^{1,2}, som kan benyttes til at sandsynliggøre diagnosen, når de benyttes af specialister på området¹.

Tilstedeværelse af de axSpA associerede sygdomme psoriasis, inflammatorisk tarmsygdom, anterior uveitis og perifer arthritis (fremhævede i tabellerne nedenfor) øger sandsynligheden for at patienten har diagnosen axSpA, mens de øvrige karakteristika er mere usikre.

Diagnosen stilles optimalt i et samarbejde mellem reumatologer, radiologer og evt. andre speciallæger, særligt hos patienter hvor symptomer, kliniske fund og/eller den radiologiske beskrivelse er vanskelige at tolke.

AxSpA og AS er diagnoser, der er behæftet med nogen usikkerhed, hvorfor det er vigtigt, at diagnoserne belyses ved MR/røntgenundersøgelse (RTG).

Forfattergruppen bag denne NBV ønsker at understrege, at der er en betydelig risiko for specielt at overdiagnosticere, men også for at underdiagnosticere axSpA tidligt i sygdomsfasen.

3.1 Klassifikationskriterier

Tabel 2 De modificerede New York Kriterier for ankyloserende spondylitis

Modificerede New York kriterier for AS¹
<p>Klassifikations gradering:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definitiv AS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Opfyldelse af radiologisk kriterie og mindst ét klinisk kriterium (se nedenfor)
<p>Kliniske kriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lændesmerter og stivhed ≥ 3 måneder, som bedres ved bevægelse, men ikke ved hvile • Indskrænket bevægelighed i lænden* i frontal og sagittal planet • Indskrænket thorax ekspansion (grænseværdi > 5 cm)
<p>*: Grænseværdier i henhold til Bath Ankylosing Spondylitis (BAS)-skema fremkommer ved registrering i DANBIO</p>

Radiologiske kriterier:

- Sakroiliitis \geq grad 2 bilateralt eller unilateralt \geq grad 3 eller 4

Sakroiliitis gradering:

- Grad 0: Normal
- Grad 1: Mistanke om forandringer
- Grad 2: Minimale forandringer – små lokaliserede områder med erosion eller sklerosering, uden breddeændring af ledspalten
- Grad 3: Sikre forandringer: moderat eller avanceret sakroiliitis med en/flere af:
 - Erosioner
 - Evidens for sklerosering
 - Breddeøgning, forsnævring eller delvis ankylose af ledspalten
- Grad 4: svære forandringer – total ankylose

Tabel 3 ASAS Kriterierne for Axial Spondylarthritis

ASAS kriterier til klassifikation af axSpA		
Hos patient med rygmerter > 3 måneder og < 45 år ved debut²		
Sakroiliitis på røntgen eller MR + ≥1 SpA karakteristika	ELLER	HLA-B27 + ≥2 yderligere SpA karakteristika
SpA karakteristika (som defineret nedenfor):		
<ul style="list-style-type: none"> • Inflammatoriske rygmerter • Arthritis* • Entesitis (hæl) • Anterior uveitis* • Daktylitis • Positiv HLA-B27 • Psoriasis* • Crohn's sygdom/colitis ulcerosa* • Godt respons på NSAID • Familiær disposition • Forhøjet CRP 		

Tabel 4 Definition af ASAS SpA karakteristika til klassifikation af axSpA

Definition af ASAS SpA karakteristika til klassifikation af axSpA²	
SpA karakteristika	Definition
Sakroiliitis på røntgen	Bilateral grad 2 eller unilateral grad 3-4, jf. de modificerede NY kriterier (Se ovenfor)
Sakroiliitis på MR	Aktiv inflammation i sakroiliakaleddene (SI-leddene) med definitivt knoglemarvsødem/osteitis foreneligt med sakroiliitis ved SpA.
Inflammatoriske rygmerter	Fire af følgende fem parametre er til stede: 1) Debutalder <40 år 2) Snigende udvikling 3) Reduceres ved bevægelse 4) Reduceres ikke ved hvile 5) Natlige smerter (med forbedring ved at stå op)
Arthritis*	Aktuel eller tidligere aktiv synovitis diagnosticeret af læge
Entesitis	Hæl entesitis: Aktuel eller tidligere spontan smerte eller ømhed ved undersøgelse af stedet for insertion af akillessene eller fascia plantaris på calcaneus
Anterior uveitis*	Aktuel eller tidligere uveitis anterior diagnosticeret af øjenlæge
Daktylitis	Aktuel eller tidligere daktylitis diagnosticeret af læge
Positiv HLA-B27	Positivt testresultat ved standard analyse. HLA-B27: Human leukocyt antigen subtype B27
Psoriasis*	Aktuel eller tidligere psoriasis diagnosticeret af læge
Crohn's sygdom/colitis ulcerosa*	Aktuel eller tidligere Crohns sygdom eller colitis ulcerosa diagnosticeret af læge
Godt respons på NSAID	24-48 timer efter maksimal dosis af NSAID (non-steroid anti-inflammatorisk drug) er rygmerterne væk eller betydeligt reducerede
Familiær disposition	Forekomst hos 1. eller 2. grads slægtninge af mindst en af: 1) Ankyloserende spondylitis 2) Psoriasis 3) Uveitis 4) Reaktiv arthritis 5) Inflammatorisk tarmsygdom (IBD)
Forhøjet C-Reaktivt Protein (CRP)	CRP over øvre referenceværdi ved rygmerter efter udelukkelse af andre årsager til forhøjet CRP

*: tilstande med fremhævet skrift øger sikkerheden for, at patienten har diagnosen axSpA

3.2 Symptomer

3.2.1 Inflammatoriske rygmerter

Den inflammatoriske rygsmerter er et væsentligt symptom ved axSpA/AS, men alene kan den ikke diskriminere mellem axSpA/AS og rygmerter af mekanisk og degenerativ oprindelse⁶.

Smerterne er ofte lokaliseret til gluteal regionen eller lænden, men kan være lokaliseret til crista iliaca, trochanter regionerne eller strålende ned bag på femur. Patienten kan have svært ved at lokalisere smerterne, som derfor kan fremtræde som uspecifikke balle-/rygmerter.

AxSpA debuterer oftest når pt. er yngre end 45 år

Karakteristika for inflammatoriske rygsmerter

- Snigende udvikling
- Vekslede sidelokalisation og/eller vekslede intensitet fra dag til dag og tidspunkt på dagen.
- Bedring ved bevægelse
- Ingen bedring ved hvile
- Patienten vågner ofte i de tidligere morgentimer og må stå op og gå omkring, hvorved smerten igen aftager
- Morgenstivhed, ofte >30 minutters varighed
- Ofte markant lindring af NSAID

3.2.2 Ekstra-aksiale symptomer

- Hævelse, smerter og/eller stivhed i perifere led.
- Symptomer fra øjne, gastro-intestinal kanal og/eller hud (se ASAS klassifikationskriterier).
- Smerter ved senefæster (f.eks. hæl, crista iliaca og sternum)
- Træthed.

3.3 Kliniske fund

3.3.1 Aksiale fund

De kliniske fund kan omfatte en eller flere af nedenstående og skal være diagnosticeret af læge:

Aksiale fund

- Columna og bækken⁵:
 - Direkte og indirekte ømhed over SI-leddene
 - Nedsat bevægelighed i lumbal columna i frontalt og sagittalt plan
 - Affladet lændelordose, øget thorakal kyfose samt tab af den cervikale lordose med fremadbøjning af hovedet og reduceret rotation
- Thorax ekspansion nedsat (er afhængig af køn og alder)
- Hoftelid: Ømhed og indskrænket bevægelighed

Ryggenes holdning og bevægelighed kan være påvirket, men nedsat bevægelighed kan også ses ved andre rygsygdomme. Ofte forekommer fund i columna senere i forløbet, da sygdommen hos mange patienter starter i SI-leddene og først senere involverer rygsøjlen.

3.3.2 Ekstra-aksiale fund

- Perifer arthritis
- Ømhed og evt. hævelse ved enteser som oftest akillessenefæstet eller fæstet for fascia plantaris på calcaneus eller f.eks. crista iliaca, sternum, albuer og knæ
- Anterior uveitis
- Inflammation i tarmslimhinde herunder IBD
- Psoriasis (vær særligt opmærksom på hårbund, intertriginøse områder og/eller negle)
- Daktylitis: Karakteristisk, men ikke specifik for axSpA (forekommer bl.a. ved psoriasisarthritis, sarkoidose, arthritis urica, mixed connective tissue disease, tuberkulose og syfilis)

4 DIFFERENTIALDIAGNOSER OG ANDRE MULIGE SAMEKSISTERENDE TILSTANDE

Patienter kan have inflammatoriske ryg- og/eller ballesmerter på baggrund af nedenstående fund, og der kan ses uspecifikt knoglemarvsødem ved SI-leddene^{7,8}. CRP kan være forhøjet blandt andet ved infektiøs sakroiliit. Patienter med axSpA og AS kan dog også have/udvikle disse forandringer ved siden af at de har AS/axSpA, og det må derfor for hver patient overvejes, hvad der er årsagen til deres ryg- og/eller ballesmerter:

- Diskusdegeneration/Modic forandringer
- Diskusprolaps
- Diffus Idiopatisk Skeletal Hyperostose (DISH, Mb. Forestier)
- Facetleds artropati
- Spondylolistese
- Mb. Scheuermann forandringer
- Sygdomme/tilstande i hofteled
- Tumorer i form af lymfom, sarkom og metastaser
- Infektion i SI-led og rygsøjle har ofte et mere akut forløb, ledsaget af svære smerter, febrilia og forhøjet CRP
- SAPHO: Synovitis, Acne, Pustulosis palmoplantaris, Hyperostose (sekundært) og Osteitis (i brystkassens forreste del og columna)

4.1 Årsager til uspecifikt knoglemarvsødem ved sakroiliakaleddene

Hyppige

- Normale varianter ved SI-leddene, f.eks. accessoriske led
- Lumbosakral overgangshvirvel
- Osteitis condensans ilii, som primært ses hos kvinder, men som også kan ses hos mænd
- Graviditets relaterede forandringer
- Traumer/overbelastning
- Hæmatopoietisk aktiv knoglemarv, som kan simulere sakroiliitis hos helt unge

Sjældne

- Sarkoidose
- Hyper-parathyroidisme (primær/sekundær)
- Familiær Middelhavsfeber
- Tumorer i form af lymfom, sarkom og metastaser
- Stress fraktur

4.2 Henvisning og visitation

Patienter kan henvises til vurdering af mulig axSpA ved:

- Mistanke om axSpA
- Alder \leq 45 år
- Inflammatoriske ryg- og /eller ballesmerter af $>$ 3 måneders varighed

Ved henvisningen skal der udover afdelingens sædvanlige anbefalinger foreligge:

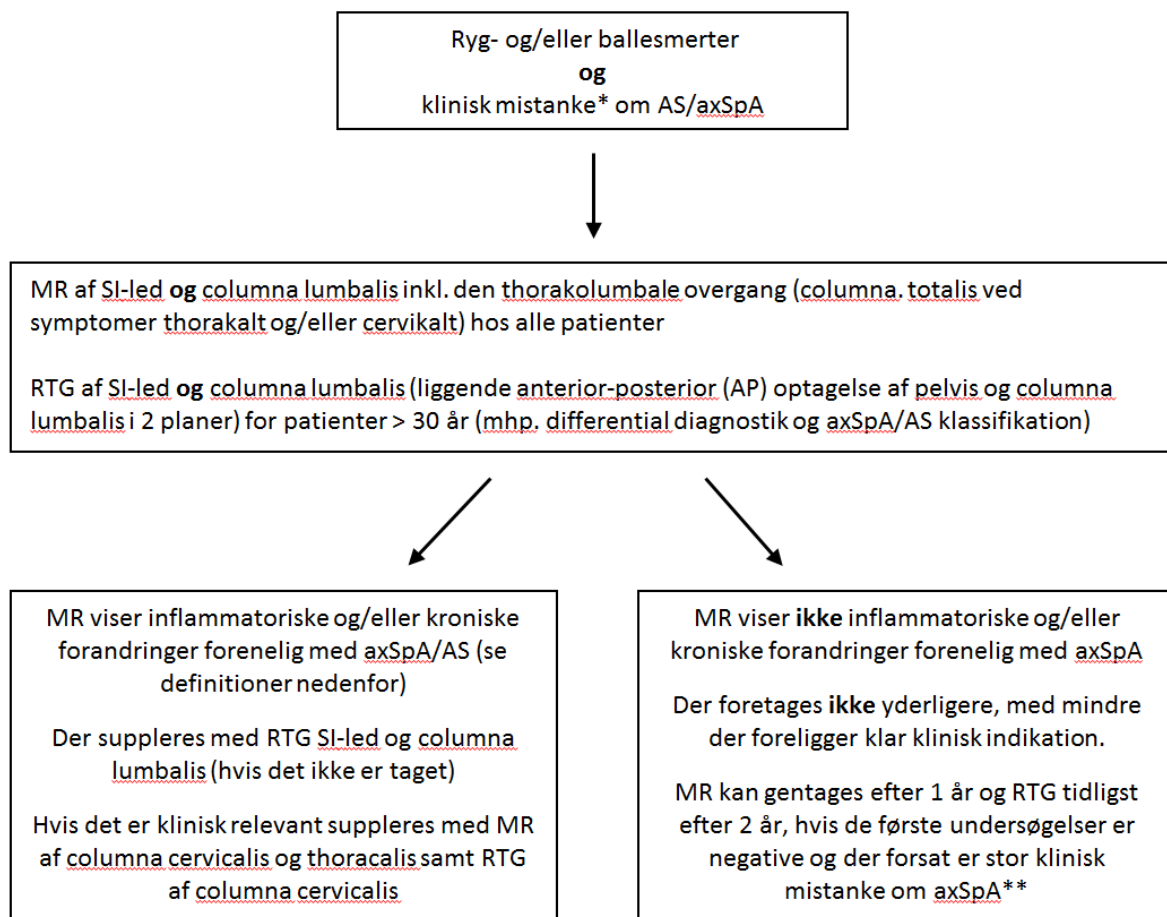
- Oplysning om patienten har: psoriasis, inflammatorisk tarmsygdom og/eller anterior uveitis
- CRP
- Røntgen af columna lumbalis og SI-led ved symptomvarighed > 5 år
- Om muligt HLA-B27

Det anbefales **ikke**, at der foretages MR skanning inden henvisningen, med mindre skanningen er lavet jf. de tekniske specifikationer i denne NBV.

4.3 Billeddiagnostik

4.3.1 *Flowdiagram for udredning*

Figur 1 Flow diagram for udredning af patienter mistænkt for axSpA/AS



*Flere axSpA karakteristika (se ASAS kriterierne) øger sandsynligheden for diagnosen.

**Såfremt pt. opfylder de radiografiske kriterier for AS skal RTG af pelvis kun gentages hvis en mulig progression får behandlingsmæssig betydning og tidligst efter 2 år.

4.3.2 *Definitioner på sakroiliitis ved AS/axSpA på MR og RTG*

På MR-skanning defineres sakroiliitis ved AS/axSpA som inflammation (knoglemarvsødem) subkondralt, som er oplagt forenelig med spondylarthritis⁹.

Patienter med normale SI-led på MR-skanning og med knoglemarvsødem i columna kan tildeles diagnosen axSpA, hvis andre væsentlige SpA karakteristika forekommer¹⁰

Iht. den seneste revision af ASAS MR kriterier ved diagnostik af axSpA, har udvalgte kroniske forandringer, uden samtidig inflammation, også diagnostisk værdi ved axSpA⁹.

EULAR rekommandationer fra 2015¹¹ anfører, at udvalgte kroniske forandringer (specielt erosioner) på MR-skanning af SI-led uden samtidig tilstedeværelse af inflammation også har diagnostisk værdi ift. diagnostik af axSpA¹¹.

Ved konventionel RTG undersøgelse defineres sakroiliitis iht. de modificerede NY kriterier¹. Der er stor usikkerhed, selv blandt radiologiske SpA eksperter vedr. tolkning af røntgen af SI-led, hvorfor kun meget udtalte forandringer forenelig med AS, som svære erosioner og udtalt ankylose, bør tillægges diagnostisk værdi¹². Ved samtidig normal MR-skanning af SI-led er det yderst sjældent, at patienten har axSpA¹².

4.3.3 Beskrivelse af billeddiagnostiske undersøgelser

Ved beskrivelse af RTG af SI-leddene er det vigtigt at angive graden af evt. forandringer jf. NY kriterierne mhp. om patienten opfylder kriterierne for AS. Ligeledes er det vigtigt at beskrive om der er andre typer af forandringer jf. afsnit 5.

Ved beskrivelse af RTG af columna lumbalis og columna cervicalis skal nævnes tilstedeværelse eller fravær af typiske tegn på AS/axSpA i form af squaring af hvirvelcorpora, sklerosering sv.t. til hvirvelhjørnerne, syndesmofytter og/eller paravertebral knogledannelse. Ligeledes er det vigtigt at beskrive om der er andre typer af forandringer jf. afsnit 5.

Ved beskrivelse af MR-skanning af såvel SI-leddene som columna skal angives hvilke sekvenser og snitretninger, der danner basis for billedvurderingen samt om muligt en definitiv konklusion vedr. tilstedeværelse eller fravær af typiske tegn på AS/axSpA. Ligeledes er det vigtigt at beskrive om der er andre typer af forandringer i SI-leddene og/eller columna jf. afsnit 5, og tage disse med i de diagnostiske overvejelser.

4.4 **Knogleskintigrafi**

Knogleskintigrafi har ingen plads i diagnostikken af AS/axSpA¹¹.

4.5 **Ved frakturmistanke**

Akut RTG er obligat ved mistanke om fraktur (akutte smerter, som ikke ligner de typiske inflammatoriske smerter).

Ved negativt RTG skal der laves supplerende CT-skanning, som er mere sensitiv til påvisning af frakturer.

MR-skanning er altid indiceret ved ledsagende neurologiske symptomer og er et naturligt supplement til CT-skanning, idet undersøgelsen kan visualisere medulla spinalis og bløddelslæsioner inkl. epidurale hæmatomer¹³.

Da frakturer kan være livstruende¹⁴, er det vigtigt, at der udarbejdes en hurtig udredningsplan i samarbejde med den ansvarlige radiolog.

5 **OPFØLGNING OG MONITORERING**

5.1.1 Klinisk opfølgning

Ved kontrol af axSpA/AS indgår følgende¹⁵⁻¹⁷:

- Sygdomsaktivitet: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) eller The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI; aktivitetsmål, rapporteret af patienten); CRP, perifere led og enteser
- Funktionsniveau: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Function Index (BASFI; funktionsmål, rapporteret af patienten), The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Metrology Index (BASMI; objektivi målt for sygdommens sværhedsgrad ved lægeundersøgelse) samt i forhold til familie, hjem og arbejde/studier
- Komorbiditeter: ekstra-artikulære SpA manifestationer, osteoporose og kardiovaskulære forhold
- Bivirkninger til behandling

Hvor hyppigt en patient bør ses og vurderes vil være individuelt bestemt

- Patienter i bDMARD behandling, uanset om de er i remission, ses minimum 2 gange årligt
- Patienter med større behov for vurdering/konsultation:
 - Nydiagnosticerede patienter
 - Patienter med høj sygdomsaktivitet

5.1.2 Billeddiagnostik opfølgning

Ved overvejelse af igangsættelse af nye behandlinger og/eller væsentlige dosisjusteringer hos patienter i igangværende behandling

MR mhp. monitorering af inflammatorisk aktivitet, jf. afsnittet "Diagnostik".

RTG mhp. monitorering af strukturelle forandringer, jf. afsnittet "Diagnostik".

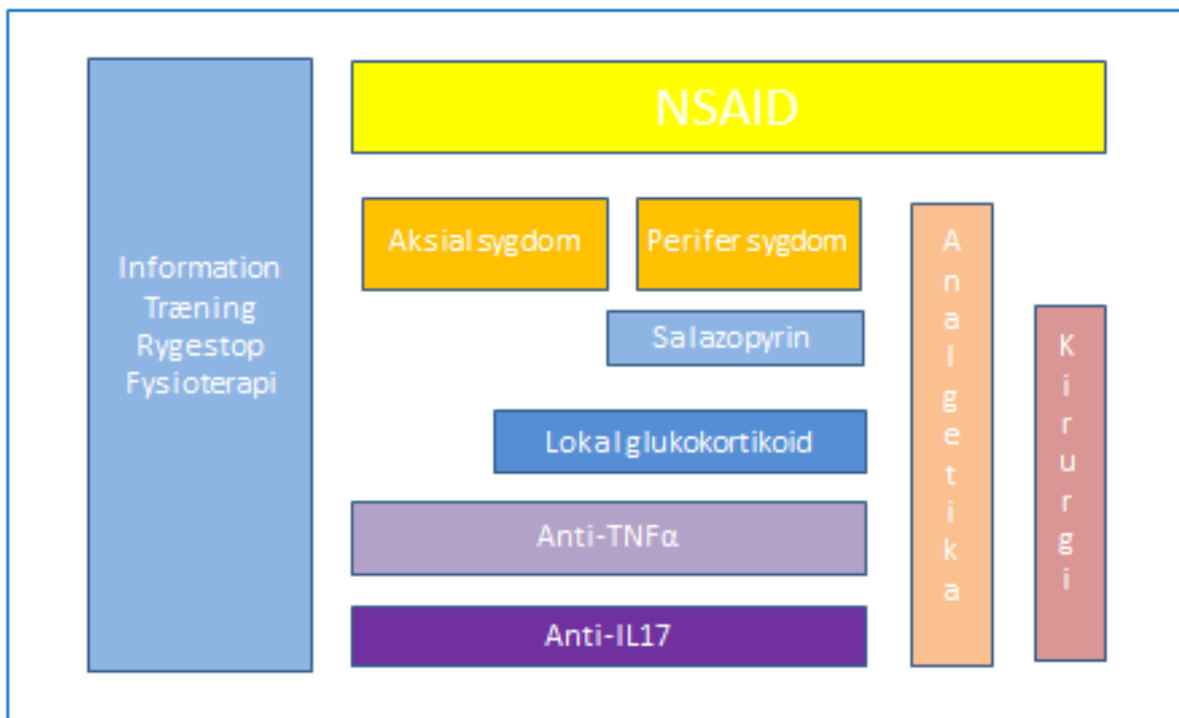
Regelmæssig skanning for osteoporose (DXA-skanning) – se afsnit "Osteoporose"

6 BEHANDLING

Behandling af axSpA/AS sker på baggrund af en fælles beslutningsproces mellem patient og læge, hvor der aftales et realistisk behandlingsmål, som løbende kan justeres afhængig af behandlingsresultater og muligheder.

Tre internationale retningslinjer fra ASAS omfatter behandling af patienter med axSpA/AS¹⁵⁻¹⁷

Figur 2 2010/2016 ASAS-EULAR rekommandation ved behandling af AS/axSpA^{17,18}



6.1 Information til patienten og pårørende

Information tilbydes individuelt eller på hold. Informationen omfatter sygdommens natur, mulige komorbiditeter, anbefaling af rygeophør, vægttab, behandling og prognose.

Herudover gives vejledning omkring sociale forhold ift. uddannelse, tilknytning til arbejdsmarkedet samt mulighed for evt. hjælpemidler

6.2 Træningsterapi

Alle SpA-patienter anbefales på diagnosetidspunktet selv at træne fremadrettet (optimalt efter vejledning fra fysioterapeut).

Den kliniske erfaring er, at mange patienter har god effekt af regelmæssig fysisk træning i forhold til smerter i bevægeapparatet, såvel balle-, ryg-, led- som entesesmerter.

Aktiv træning skal prioriteres overfor passiv behandling^{19,20} og træningen justeres afhængig af funktionsniveau og sygdomsaktivitet.

Såfremt patientens sygdom giver begrænsninger i forhold til træning henvises til fysioterapeutisk vejledning.

Regelmæssig superviseret holdtræning eller regelmæssig periodevis superviseret individuel træning har en bedre effekt på at bevare bevægeligheden end hjemmetræning uden supervision og opfølgning.

6.2.1 Vederlagsfri fysioterapi

Holdtræning

- AS patienter kan modtage vederlagsfri fysioterapi i form af holdtræning.

Individuel træning

- Patienter med et svært fysisk* handicap kan henvises til individuel træning.
- Hvis en AS patient ikke har et svært fysisk handicap, men læge og fysioterapeut vurderer, at der er behov for individuel fysioterapi som supplement eller i stedet for holdtræning, udfylder fysioterapeuten blanketten "Undtagelsesredegørelse", som efterfølgende underskrives af lægen.

De gældende regler giver AS patienter, men ikke axSpA patienter, adgang til vederlagsfri fysioterapi.

AxSpA patienter kan overvejes henvist til fysioterapi i primærsektoren med egenbetaling. Alternativt kan der ved funktionstab henvises med en genoptræningsplan (GOP) til kommunal genoptræning.

*En patient, der kan klare sig selv indendørs i døgnet 24 timer uden hjælp eller hjælpemidler til den daglige personlige livsførelse, har ikke et svært fysisk handicap.

6.3 NSAID

NSAID anbefales som førstevalgs behandling ved axSpA og AS ved smerter og stivhed.

Ved vedvarende aktiv, symptomgivende sygdom anbefales kontinuerlig behandling.

Ved ordination af NSAID vælges præparat og dosering ud fra:

- Evt. tidligere anvendte præparater og dosering
- Kardiovaskulære, gastrointestinale og renale risikofaktorer¹⁸
- Der kombineres med syrepumpehæmmer, hvis der er gastrointestinale risikofaktorer²¹

Et Cochrane review viser ingen forskel i effekt mellem forskellige NSAID. Ved sammenligning af NSAID med placebo findes der ikke en øget bivirkningsfrekvens ved kortvarig behandling (6-12 uger)²².

Jfr. Sundhedsstyrelsen, Institut for Rationel Farmakoterapi²³, anbefales ibuprofen eller naproxen. Der ydes generelt tilskud fra Sygesikringen til ibuprofen, naproxen og dexibuprofen.

Tabel 5 Oversigt over NSAID

Præparat	Form	Anbefalet døgndosis	Fordeling	Maksimal døgndosis
Ibuprofen	Tablet	1200-1800 mg	Fordelt på 3-4 doser	2400 mg i maksimalt 4-6 uger
	Depottablet	600 -1600 mg	1 dosis til natten (evt. fordelt på 2 doser)	
Naproxen	Tablet	1000 mg	Fordelt på 2 doser	1000 mg

Efter mindst 2 uger vurderes effekten og ved utilstrækkelig effekt skiftes til andet præparat med ny vurdering efter yderligere mindst 2 uger¹⁶.

6.4 DMARD

Der er ikke dokumenteret effekt ved behandling af axSpA/AS med DMARD, hvorimod perifere ledmanifestationer som udgangspunkt behandles med enterotablet Salazopyrin¹⁷.

Såfremt biologisk behandling er kontraindiceret kan Salazopyrin behandling overvejes også ved aksial sygdom, men der foreligger ikke evidens for dette.

6.5 Glukokortikoid

Lokal injektionsbehandling kan gives ved behov ved perifer arthritis og entesitis.

Vedvarende systemisk glukokortikoid har ingen plads ved behandling af aksial sygdom.

6.6 Biologiske lægemidler (bDMARD)

ASDAS $\geq 2,1$ ²⁴ eller BASDAI ≥ 40 ²⁵ ved gentagne målinger med minimum en måneds interval, kan være udtryk for betydelig sygdomsaktivitet, og bør medføre en vurdering på ekspertniveau med henblik på udelukke andre årsager til rygsmerter og/eller forhøjet CRP.

6.6.1 Indikation for behandling med bDMARD

Såfremt der ikke er tilfredsstillende dokumenteret effekt af træning og NSAID-behandling i maksimal tolererede/rekommanderede doser med minimum to præparater indenfor minimum 4 uger, og andre årsager til manglende behandlingseffekt er udelukket, kan patienten vurderes mhp. bDMARD behandling.

Følgende krav skal være opfyldt inden bDMARD behandling jfr. ASAS rekommandation¹⁷:

1. Diagnosen axSpA/AS skal være stillet jf. afsnittet "Diagnose"
2. Det anbefales, at der ved behandlingsstart foreligger:
 - a. MR-skanning, ikke ældre end 6 måneder med påvist inflammation
 - b. RTG mhp. status ift. om NY kriterierne er opfyldt
 - c. CRP måling
3. Dokumenteret vedvarende (>4 uger) ASDAS $\geq 2,1$ eller BASDAI score ≥ 40 (med vægten lagt på spørgsmål 5 og 6, som primært påvirkes af den inflammatoriske komponent). Det skal i journalen noteres om pt. følges med ASDAS eller BASDAI.
4. Beslutningen om start af biologisk behandling beror på en konferencebeslutning mellem speciallæger i reumatologi, hvor eventuelle kontraindikationer tages i betragtning.

6.6.2 Prædiktorer for effekt af behandling med TNF α -hæmmer

Følgende forhold kan inddrages i vurderingen før start af behandling med antistof rettet mod tumor nekrotiserende faktor alfa (TNF α -hæmmer):

1. Følgende parametre taler for effekt af TNF α -hæmmer behandling:
 - a. Inflammatorisk aktivitet påvist på MR-skanning
 - b. Forhøjet CRP
 - c. Kort sygdomsvarighed
 - d. Positiv HLA-B27
2. Følgende parametre taler imod effekt af TNF α -hæmmer behandling:
 - a. Negativ HLA-B27

- b. Normalt CRP
- c. Høj BASFI

Der foreligger endnu ikke studier af prædiktorer for effekt/ikke-effekt af andre bDMARD end TNF α -hæmmer.

6.6.3 Valg af bDMARD

Der er evidens for effekt af TNF α -hæmmer ved axSpA/AS samt for antistof mod interleukin-17 (IL-17 hæmmer) ved AS.

På nuværende tidspunkt er førstevalg ved axSpA/AS TNF α -hæmmer.

Patientens komorbiditet kan påvirke valg af præparat. Ved forekomst af flere sygdomme, der kræver biologisk behandling (psoriasis, Mb. Crohn/colitis ulcerosa, anterior uveit) vælges det præparat/den dosis, der dækker disse. Ved anterior uveit eller inflammatorisk tarmsygdom vælges TNF α -hæmmer.

Der henvises til gennemgang af lægemiddelrekommendation fra Medicinrådet (tidligere RADS) vedrørende valg af præparat og dosering.

6.6.4 Vurdering af behandlingsrespons

- Ekspertvurdering
- Reduktion i ASDAS \geq 1,1 eller BASDAI \geq 20
- Ved behandlingssvigt bør det overvejes om diagnosen er korrekt
- Ved tegn til manglende effekt af behandlingen evt. ny MR-skanning, såfremt det er mere end 6 måneder siden sidste skanning
- Maksimal klinisk effekt forventes først indtrådt efter 3-4 måneder.

6.6.5 Behandlingsskift

Er behandlingsrespons ikke opnået iht. til ovenstående efter 3-4 måneders behandling, bør behandlingen revurderes mhp. seponering eller skift til anden behandling.

Inden skift af biologisk behandling foretages evt. efter individuel vurdering

- MR af SI-led og columna totalis
- RTG: Liggende AP af pelvis* og columna lumbalis i 2 planer såfremt disse er mere end to år gamle

*Såfremt pt. opfylder de radiografiske kriterier for AS, skal RTG af pelvis kun gentages hvis en evt. progression har behandlingsmæssig betydning.

6.7 Dosisreduktion og/eller seponering ved remission

I fravær af et robust evidens må regelsæt for dosisreduktion og seponering af farmakologisk behandling ved opnået remission opfattes som pragmatisk.

Der foregår aktuelt flere steder i landet dosisreduktion studier. Resultaterne af disse afventes.

6.8 Hyppige problemstillinger under behandling

- Infektioner
 - Pausér behandling til infektionen er velbehandlet (frasat f.eks. mindre og ukomplicerede infektioner som en let forkølelse, lokaliseret urinvejsinfektion hos kvinder eller lokaliseret hudinfektion)
- Paradoks psoriasis

- Vurdering ved dermatolog. Overvej tillæg af methotrexat alternativt skift til anden behandlingsmodalitet i samråd med dermatolog
- Operation
 - Elektive operationer planlægges mindst ét doseringsinterval efter den sidst givne dosis
 - Behandlingen kan genoptages ved sikker sårheling uden tegn til infektion
- Vaccinationer
 - Der henvises til planlagt NBV vedr. dette.
- Graviditet
 - Der henvises til Medicinrådets vejledning samt planlagt NBV vedr. dette.

6.9 Kirurgi

Indikationer for kirurgisk intervention, der udføres på højt specialiseret niveau:

- Invaliderende kyfose
- Ustabile columna frakturer

Indstilling til hofte/knæ alloplastik følger samme retningslinjer, som for patienter uden SpA

7 DANBIO REGISTRERING

DANBIO modulet "Rygøjlegigt" anvendes som monitoreringsværktøj og sikrer, at patienterne monitoreres iht. "Kvalitetsindikatorerne".

Tabel 6 DANBIO kvalitetsindikatorer (Bilag 1 indeholder beregningsformlerne til disse)

Indikator	Standard
Nydiagnosticerede axSpA/AS ptt. følges med tæt kontrol	Nydiagnosticerede axSpA patienter skal registreres med <i>sygdomsaktivitet</i> (BASDAI og/eller ASDAS) og <i>funktionsniveau</i> (BASFI) mindst 3 gange samt angivelse af <i>medicinsk behandling</i> det første sygdomsår. Ved oprettelse (baseline) i DANBIO registreres <i>diagnosetidspunkt</i> og <i>diagnose</i> . Kvalitetsmål: Mindst 80% af nydiagnosticerede axSpA patienter skal opfylde standarden.
Nydiagnosticerede axSpA patienter skal være undersøgt for CRP og HLA-B27 på diagnosetidspunktet	Nydiagnosticerede axSpA patienter skal registreres med <i>CRP</i> og <i>HLA-B27</i> på diagnosetidspunktet (+/- 6 mdr.). Kvalitetsmål: Mindst 80% af nydiagnosticerede axSpA patienter skal opfylde standarden.
Nydiagnosticerede axSpA patienter skal være undersøgt med <i>bevægelighed</i> på diagnosetidspunktet	Nydiagnosticerede axSpA patienter skal registreres med <i>bevægelighed</i> (BASMI) på diagnosetidspunktet (+/- 6 mdr.). Kvalitetsmål: Mindst 80% af nydiagnosticerede axSpA patienter skal opfylde standarden.
Nydiagnosticerede axSpA patienter skal have udført <i>MR-skanning</i> og <i>røntgen status</i> på diagnosetidspunktet.	Nydiagnosticerede axSpA patienter skal have udført <i>MR-skanning</i> og/eller <i>røntgen status</i> (SI-led og columna lumbalis) på diagnosetidspunktet (+/- 6 mdr.). Kvalitetsmål: Mindst 80% af nydiagnosticerede axSpA patienter skal opfylde standarden.
Nydiagnosticerede axSpA patienter > 30 år på diagnosetidspunktet skal have udført <i>DXA scanning</i> på diagnosetidspunktet.	Nydiagnosticerede axSpA patienter > 30 år på diagnosetidspunktet skal have udført <i>DXA scanning</i> på diagnosetidspunktet (+/- 12 mdr.). Kvalitetsmål: Mindst 60% af nydiagnosticerede axSpA patienter > 30 år skal opfylde standarden.
AxSpA patienter skal følges longitudinelt med <i>bevægelighed</i> .	AxSpA patienter med sygdomsvarighed > 1 år skal registreres mindst 1 gang årligt med <i>bevægelighed</i> (BASMI). Kvalitetsmål: Mindst 80% af axSpA patienter med sygdomsvarighed > 1 år skal opfylde standarden.
AxSpA patienter i bDMARD behandling skal følges longitudinelt med <i>sygdomsaktivitet</i> , <i>funktionsniveau</i> og angivelse af <i>medicinsk behandling</i> .	AxSpA patienter i bDMARD behandling med sygdomsvarighed > 1 år skal registreres mindst 2 gange i det aktuelle år med <i>sygdomsaktivitet</i> (BASDAI og/eller ASDAS), <i>funktionsniveau</i> (BASFI) og angivelse af <i>medicinsk behandling</i> . Kvalitetsmål: Mindst 80% af axSpA patienter i bDMARD behandling med sygdomsvarighed > 1 år skal opfylde standarden.
AxSpA patienter i non-biologisk behandling skal følges longitudinelt med <i>sygdomsaktivitet</i> , <i>funktionsniveau</i> og angivelse af <i>medicinsk behandling</i> .	AxSpA patienter i non-biologisk behandling med sygdomsvarighed > 1 år skal registreres mindst 1 gang årligt med <i>sygdomsaktivitet</i> (BASDAI og/eller ASDAS), <i>funktionsniveau</i> (BASFI) og angivelse af <i>medicinsk behandling</i> . Kvalitetsmål: Mindst 80% af axSpA patienter i non-biologisk behandling med sygdomsvarighed > 1 år skal opfylde standarden.

8 KOMPLIKATIONER

8.1 Osteoporose

Osteoporose forekommer med øget hyppighed hos både AS og axSpA patienter og forekommer ofte tidligt i sygdomsforløbet²⁶⁻²⁸. Tilstanden er forbundet med en betydeligt øget risiko for lavenergi frakturer og mulig tværslæsningslæsion.

Den optimale behandling af osteoporose er udover behandling af inflammationen uafklaret.

Behandling med TNF α -hæmmere vist at øge Bone Mineral Density (BMD)²⁹⁻³², mens værdien af behandling med bisfosfonater ikke er undersøgt i randomiserede studier.

Et studie har vist at knoglemarvsødem i columna, køn (mand), ASDAS og CRP var associeret med lavt BMD³³.

8.1.1 Dual X-ray Absorptiometry (DXA)-skanning

- DXA-skanning anbefales på diagnosetidspunktet hos:
 - Alle over 30 år
 - Yngre patienter efter individuel vurdering
- Kontrol DXA-skanning:
 - Rutinemæssigt efter mindst 2 år
 - Ved øget risiko for osteoporose evt. tidligere, f.eks. ved:
 - Øget inflammatorisk aktivitet
 - Nedsat fysisk aktivitet
 - Glukokortikoid behandling
 - Fraktur
 - Generelle risikofaktorer for osteoporose
- BMD-måling i collum femoris hos ældre er det bedste mål for forekomst af osteopeni/osteoporose, da forekomst af syndesmofytter/ossification af ligamenter i columna lumbalis er behæftet med risiko for falskt negativt resultat

8.1.2 Behandling ud fra DXA-resultater

- Ved påvist osteoporose (T score < -2,5) behandles med bisfosfonat i kombination med kalk + D-vitamin og osteoporose-venlig fysisk aktivitet.
- Ved forekomst af lav BMD hos unge (Z-score < 2) eller ved tvivlstilfælde anbefales henvisning til osteoporoseklinik/specialist i osteoporose.

8.2 Columnafraktur

Risikoen for fraktur er størst ved avanceret sygdom med syndesmofytter, hvor der selv ved let traume, kan opstå tværgående, atypisk, potentiel meget ustabil fraktur

Fraktur medfører stor risiko for neurologisk skade, der kan opstå akut eller gradvist.

Fraktur kan forværres ved forkert håndtering, hvorfor columna bør understøttes i den stilling, den havde før traumet. Udretning af kyfotisk cervikalcolumna ved anlæggelse af stiv halskrave kan forværre frakturen og dermed risikoen for neurologisk skade.

Atlantoaksial sublaxation er set hos 2 % af patienter med AS.

Ved vedvarende segmentær mekanisk smerte trods normalt RTG, skal der udredes for fraktur (se afsnit "Ved frakturmistanke").

8.3 Kardiovaskulær sygdom

For patienter med AS er der en association mellem inflammation og forøget risiko for kardiovaskulær sygdom.

I EULAR rekommandationen³⁴ vedr. kardiovaskulær sygdom ved bl.a. AS anbefales det, at alle patienter mindst hver 5. år og ved alle større ændringer af medicinsk behandling risikovurderes iht. nationale retningslinjer.

Specifikt for AS

- Aortainsufficiens eller hjerteblok (særligt AV-blok) kan ses hos op mod 10 % med stigende hyppighed ved længere sygdomsvarighed.
- Sjældnere ses mitralinsufficiens og myokardiedysfunktion.
- Prævalensen af hypertension og iskæmisk hjertesygdom er øget.

Der anbefales ikke rutinemæssig screening, men EKG og ekkokardiografi udføres med lav tærskel ved symptomer.

Der henvises herudover til separat NBV vedr. vurdering og håndtering af dette.

8.4 Nyresygdom

Den vigtigste nyresygdom er amyloidose, der ses hos 5 % af patienter med AS, og som især i ældre studier var en ikke uvæsentlig dødsårsag.

Amyloidose ses især efter lang tids sygdom med høj sygdomsaktivitet med hypergammaglobulinæmi, forhøjet SR og perifer ledsygdom.

NSAID nefropati er sædvanligvis forbigående efter seponering.

Betydningen af IgA-nefropati er uklar. Ved symptomer udføres jævnlig måling af p-kreatinin. Urinstix og måling af SR og gammaglobuliner foretages hos udvalgte patienter.

8.5 Lungesygdom

Restriktiv nedsat lungefunktion hos patienter med AS pga. costovertebral og costosternal ankylose ses ofte.

Lungefibrose især apikalt ses sjældent, men kan ved symptomer påvises med udvidet lungefunktionsundersøgelse og high-resolution computed tomography (HRCT).

Der anbefales ikke rutinemæssigt undersøgelse af lungefunktion.

9 UDDELEGERING AF ARBEJDSOPGAVER TIL ANDRE FAGGRUPPER

Det er en forudsætning for uddelegering af arbejdsopgaver til andre faggrupper, at der foreligger relevant uddannelse og at denne recertificeres mindst hvert 3. år.

Der fastlægges fra DRS relevante uddannelsesprogrammer.

10 PATIENTENS PERSPEKTIV

Denne NBV har været i høring hos Gigtforeningen.

11 TEKNISKE KRAV TIL MR-SKANNING

Billedkvaliteten skal muliggøre en sikker diagnostik af knoglemarvsødem og strukturelle forandringer

	Tekniske krav til MR-skanning (Anbefaling til de billeddiagnostiske afdelinger)	
	SI-led	Columna totalis
Feltstyrke	Optimalt 1,5T; mindst 1T	Optimalt 1,5T; mindst 1T
Field-of-view:	Maksimalt 30 x 30	Tilpasses til columna således at den fremstilles mest optimalt
Matrix:	STIR-sekvens >350 T1-vægtet sekvens >350	STIR-sekvens >300 T1-vægtet sekvens >300
Sekvenser:	Obligat: Semi-coronal T1 vægtet Semi-aksial STIR, Semi-coronal STIR* eller eventuelt bruskssekvens, afhængig af lokale forhold	Obligat: Sagittal T1 vægtet Sagittal STIR sekvens Supplerende: Supplerende aksiale og koronale sekvenser kan udføres ved behov eller efter de lokale radiologiske afdelingers ønske
Snittykkelse:	Maks 4 mm	Maks 4 mm (gerne 3- 4 mm)
Snitafstand (gap)	Maks 1 mm (gerne 0,4 mm)	Maks 1 mm (gerne 0,3 – 0,4 mm)

*Semi-aksial STIR sekvens er nødvendig til primær diagnostik mhp. udelukkelse af differentialdiagnoser, som giver anledning til subkondralt knoglemarvsødem. Til monitorering af inflammatorisk aktivitet kan semi-coronal STIR være hensigtsmæssig, men skal da udføres ensartet under opfølgingsperioden.

12 FORKORTELSER

Forkortelse	Definition
AP	Anterior-posterior
AS	Ankyloserende spondylitis
ASAS	The Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS score	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AxSpA	Non-radiografisk inflammatorisk aksial spondylarthritis
BASDAI	The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (aktivitetsmål, rapporteret af patienten)
BASFI	The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Function Index (funktionsmål, rapporteret af patienten)
BASMI	The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Metrology Index (objektivt mål for sygdommens sværhedsgrad ved lægeundersøgelse)
bDMARD	Biologisk lægemiddel
CRP	C-Reaktivt Protein
CT	Computer tomografi
DANBIO	Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for reumatologi, som er baseret på indrapportering fra landets afdelinger og private klinikker
DISH	Diffus Idiopatisk Skeletal Hyperostose
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drugs
DXA-skanning	Dual X-ray Absorptiometry scanning
EULAR	European League Against Rheumatism
GOP	Genoptræningsplan til kommunal genoptræning
HAQ	Health Assessment Questionnaire for Rheumatoid Arthritis
HLA	Human leukocyt antigen
HLA-B27	Human leukocyt antigen B-27
IBD	inflammatorisk tarmsygdom
ICD10	International Classification of Diseases 10th Revision
IL-17 hæmmer	Interleukin 17-antistof
MR	Magnetisk resonans skanning
NBV	National behandlings vejledning
NSAID	Non-steroidale antiinflammatoriske midler
NY kriterier	New York kriterier
RTG	Røntgenundersøgelse
SAPHO	SAPHO syndrom med <u>s</u> ynovitis, <u>a</u> cne, <u>h</u> yperostose, <u>p</u> ustolosis palmoplantaris og <u>o</u> stitis
SI-led	Sakroiliakaled
SpA	Spondylarthritis
STIR	Short tau inversion recovery (MR-sekvens hvor øget vandindhold er hvidt og baggrunden sort pga. manglende fedtsignaler)
T	Tesla (MR feltstyrke)
T score	Afvigelsen i antal standarddeviationer fra unge, raske, kønsmatchedede individer på tidspunktet for peak bone mass (25 år)
T1-vægtet	MR-sekvens hvor fedtvæv fremtræder lyst og vand mørkt
TNF α -hæmmer	Antistof rettet mod tumor nekrotiserende faktor alfa
Z score	Angiver, hvor mange standarddeviationer personens BMD ligger over eller under den populationens alders- og kønsspecifikke middelværdi

13 REFERENCER

1. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the new york criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-368.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, 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):777-783.
3. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis-insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(2):81-91.
4. Costello ME, Robinson PC, Benham H, Brown MA. The intestinal microbiome in human disease and how it relates to arthritis and spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(2):202-212.
5. Kiltz U, Baraliakos X, Borg AA. Spondylarthropaties: Pathogenesis and clinical features. In: Bijlsma WJ, Hachulla E, da Silva JAP, et al, eds. *Textbook on rheumatoc diseases.* Second ed. BMJ; 2015:295-318.
6. Arnbak B, Hendricks O, Horslev-Petersen K, et al. The discriminative value of inflammatory back pain in patients with persistent low back pain. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(4):321-328.
7. Weber U, Lambert RG, Ostergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: An international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):3048-3058.
8. Jans L, Van Praet L, Elewaut D, et al. MRI of the SI joints commonly shows non-inflammatory disease in patients clinically suspected of sacroiliitis. *Eur J Radiol.* 2014;83(1):179-184.
9. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: Update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):1958-1963.
10. Weber U, Zubler V, Zhao Z, et al. Does spinal MRI add incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):985-992.

11. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1327-1339.
12. Christiansen AA, Hendricks O, Kuettel D, et al. Limited reliability of radiographic assessment of sacroiliac joints in patients with suspected early spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2016;40(1):70-77.
13. Werner BC, Samartzis D, Shen FH. Spinal fractures in patients with ankylosing spondylitis: Etiology, diagnosis, and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24(4):241-249.
14. Wysham KD, Murray SG, Hills N, Yelin E, Gensler LS. Cervical spinal fracture and other diagnoses associated with mortality in hospitalized ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(2):271-277.
15. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, Van Der Linden S, Van Der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(3):316-320.
16. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):905-908.
17. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan 13. pii: annrheumdis-2016-210770. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. [Epub ahead of print].
18. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896-904.
19. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD002822. doi(1):CD002822.
20. Millner JR, Barron JS, Beinke KM, et al. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):411-427.
21. Pfeiffer-Jensen M, Stauning J, Stengaard-Pedersen K. NSAID.
<http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/213010>.

22. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for axial spondyloarthritis: A cochrane review. *J Rheumatol*. 2016;43(3):607-617.
23. **M01 og M09 NSAID, glukosamin og hyaluronsyre.**
http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/nervesystemet_analgetika_og_psykofarmaka/m01_og_m09_nsaid_glukosamin_og_hyaluronsyre.htm. Accessed 2016,12/30, .
24. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):18-24.
25. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-2291.
26. Gratacos J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: A followup study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(11):2319-2324. doi: 2-G.
27. Haugeberg G, Bennett AN, McGonagle D, Emery P, Marzo-Ortega H. Bone loss in very early inflammatory back pain in undifferentiated spondyloarthropathy: A 1-year observational study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1364-1366.
28. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: A two-year follow-up study. *Osteoporos Int*. 2001;12(7):605-609.
29. Allali F, Breban M, Porcher R, Maillefert JF, Dougados M, Roux C. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthropathy treated with anti-tumour necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(4):347-349.
30. Kang KY, Ju JH, Park SH, Kim HY. The paradoxical effects of TNF inhibitors on bone mineral density and radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(4):718-726.
31. Briot K, Gossec L, Kolta S, Dougados M, Roux C. Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthropathy receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol*. 2008;35(5):855-861.

32. Haroon NN, Sriganthan J, Al Ghanim N, Inman RD, Cheung AM. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):155-161.
33. Briot K, Durnez A, Paternotte S, Miceli-Richard C, Dougados M, Roux C. Bone oedema on MRI is highly associated with low bone mineral density in patients with early inflammatory back pain: Results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1914-1919.
34. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28.