

Epidemiologiske forhold ved ankyloserende spondylitt

Gunnstein Bakland

Revmatologisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge, 9038 Tromsø

E-post: gunnstein.bakland@unn.no Telefon: 77 62 60 00

SAMMENDRAG

Ankyloserende spondylitt er en inflammatorisk revmatisk sykdom som hovedsakelig affiserer ileosakralledd og kolumna, og den er assosiert til perifere artritter, inflammatorisk tarmsykdom, psoriasis og Reiters syndrom. Forekomsten er korrelert til utbredelsen av HLA B27, og viser derved en viss geografisk variasjon. I europeiske studier finner man en generell prevalens av AS på 0,15-0,5%, men dette kan være høyere i enkelte subpopulasjoner med 1,8% rapportert i en norsk samisk populasjon. En norsk studie har indikert en insidens på ca. 1 per 10.000 personår i voksen befolkning, mens data fra Finland og USA viser noe lavere anslag. Det foreligger data som indikerer en økning av mortalitet på 50%, mens man i andre populasjoner ikke har funnet noen mortalitetsøkning. Nye og effektive behandlingsmuligheter stiller høye krav til tidlig diagnostikk, og utvikling samt validering av nye diagnostiske kriterier er en viktig utfordring.

Bakland G. **Epidemiology of ankylosing spondylitis.** *Nor J Epidemiol* 2008; 18 (1): 10-13.

ENGLISH SUMMARY

Ankylosing spondylitis (AS) is an inflammatory rheumatic disease affecting the sacroiliac joints and spine. The prevalence of AS is correlated to that of HLA B27, which demonstrate a geographical gradient with higher occurrence in the northern circumpolar areas. European populations studies indicate a prevalence of 0.15-0.5%, although it could be as high as 1.8% in some subpopulations. There are few studies concerning the incidence rate of AS, but a Norwegian study indicates an annual incidence of 1 per 10.000 in the adult population. There are contradicting studies regarding mortality. Some indicate that it may be increased by 50%, whereas others show no increased mortality.

INNLEDNING

Ankyloserende spondylitt (*synonym*: Behkterevs sykdom, Marie-Strümpells sykdom) er en inflammatorisk revmatisk sykdom karakterisert ved inflammasjon i ileosakralledd (IS-ledd) og ofte også i ryggsoylen som medfører smerte, stivhet og redusert bevegelighet. Sykdommen kan lede til sammenvoksing av knokler (ankylose) i IS-ledd og, til en varierende grad, i ryggsoylen, i noen tilfeller med en påfølgende fullstendig avstivning av kolumna. Tilstanden er sterkt assosiert til vevstypenantigenet HLA B27, og forekomst av perifere artritter, akutte uveitter, psoriasis og inflammatorisk tarmsykdom (1).

Sykdommen klassifiseres innen gruppen "Spondyloartritter", som også inkluderer psoriasis artritt, artritt assosiert til inflammatorisk tarmsykdom og reaktiv artritt/Reiters syndrom. Disse tilstandene er alle karakterisert ved en assosiasjon til HLA B27, asymmetrisk oligoartritt, uveitt, sakroileitt og entesitt (2).

HISTORISK BAKGRUNN

I de nordiske land samt en del øvrige europeiske land har AS vært omtalt som Morbus Behkterev, etter den russiske legen Vladimir Behkterev som beskrev tilstanden på slutten av det nittende århundre. I samme periode ble tilstanden også beskrevet av den kjente

franske nevrologen Pierre Marie og den tyske legen Ernst Adolf von Strümpell, og på kontinentet har derfor betegnelsen Morbus Marie-Strümpell blitt brukt. I internasjonal sammenheng er likevel "ankyloserende spondylitt" den foretrukne nomenklatur.

Det var imidlertid ingen av de tre overnevnte kolleger som faktisk var de første til å beskrive tilstanden. Allerede i det andre århundret e.Kr. beskrev den romerske legen Galen en pasient som sannsynligvis hadde AS (3), og i 1691 publiserte den irske legen Bernard Connor beskrivelsen av de patologiske forandringene i kolumna som trolig var forårsaket av AS (4). Etter studier av egyptiske mumier, mente man også at minst tre egyptiske faraoer kunne hatt AS, nærmere bestemt Amenhotep II, Ramses II og hans sønn Merenptah. Senere har man reist tvil om dette, og funnet at den underliggende sykdom kanskje har vært DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis) (5-7).

DIAGNOSTIKK

Klassifikasjonen av AS er basert på de såkalte modifiserte New York kriteriene fra 1984 hvor man bedømmer sakroileitt på bakgrunn av forandringer ved konvensjonell røntgen av IS-ledd og hvor sakroileitt graderes fra Grad 0-IV (normale ledd – ankylose av IS-ledd) (8), se tabell 1. Disse har også blitt benyttet som diagnostiske kriterier i mangel av bedre alter-

nativer. Ettersom de destruktive forandringene i IS-leddene er resultatet av en langsom inflammatorisk prosess, vil det ofte ta lang tid før destruksjonen er synlig på konvensjonell røntgen. Dette har medført en forsinket diagnostikk fra symptomdebut på 5-11 år ved denne metoden (9).

Den diagnostiske treffsikkerhet ved konvensjonell røntgen av IS-ledd har også vært gjenstand for kritikk pga. en relativt stor andel falsk positive og falsk negative undersøkelser (10). Det kan synes som om MRI er en metode med betydelig høyere sensitivitet i diagnostikk av tidlig AS (11), men per i dag finnes ingen internasjonalt aksepterte og validerte diagnostiske kriterier hvor MRI inngår. Det er imidlertid utarbeidet anbefalinger basert på "expert opinion" hvor man anbefaler MRI som et diagnostisk verktøy ved mistanke om tidlig AS, det såkalte "3e-initiative" hvor artikkelforfatter var en av deltakerne.

BEHANDLING

Ettersom AS er en kronisk sykdom ansees informasjonsarbeidet mot pasienten som en særdeles viktig del av behandlingen (12), i likhet med egenøvelser, fysioterapi og behandling med non-steroide anti-inflammatoriske medikamenter (NSAIDs) (13,14). Dette har tradisjonelt vært regnet som den grunnleggende behandlingen av AS/spondyloartritter. De tradisjonelle sykdomsmodifiserende antirevmatiske medikamenter (DMARDs) har ikke vist seg å være effektive mot ryggssymptomer ved AS (13), men ved introduksjonen av TNF- α hemmere (influximab, etanercept og adalimumab) har man fått en betydelig mer potent medikamentgruppe til behandlingen av spondyloartritter, ikke bare AS. Det finnes nå flere publikasjoner som viser vedvarende langtidseffekt av disse medikamentene (15), men selv om pasientene kan oppnå komplett remisjon ser de ut til å residivere når behandlingen stanses (16). Denne behandlingen er også relativt kostbar (NOK 70.000-140.000 i årlig medikamentkostnad), og selv om man nå har ca. 10 års oppfølgingsdata fra klinisk bruk, er man fortsatt opptatt av potensielle uønskede langtidsbivirkninger. Derfor er denne behandlingen bare forbeholdt de pasienter som ikke har tilfredsstillende effekt av den tradisjonelle behandlingen.

Tabell 1. De modifiserte New York kriteriene for klassifikasjon av ankyloserende spondylitt. Sikker ankyloserende spondylitt hvis kriterium 4 og ett av de øvrige er til stede.

1	Lave ryggsmertor av minst tre måneders varighet som forbedres av trening og ikke lindres ved hvile
2	Nedsatt bevegelighet i lumbal kolumna i sagittal- og frontalplanet
3	Nedsatt thoraxekspansjon sammenlignet med normalverdier for kjønn og alder
4	Bilateral sakroileitt grad 2-4 eller unilateral sakroileitt grad 3 eller 4

DEMOGRAFI

I 2005 publiserte vi data vedrørende insidens og prevalens av AS i Nord-Norge basert på pasienter identifisert i pasientregisteret ved universitetssykehuset i Nord-Norge etter opprettelsen av revmatologisk avdeling i 1978 (9). I den aktuelle studieperioden var det ingen annen spesialavdeling eller praktiserende spesialister innen revmatologi i Troms eller Finnmark, slik at de fleste pasienter ble henvist til vår avdeling. Totalt var det på dette tidspunkt registrert 687 pasienter med røntgenologisk bekreftet AS. Det var en overvekt av mannlige pasienter (3,1:1), og gjennomsnittlig alder ved sykdomsdebut var 24,2 år (SD \pm 8,5 år). Det var en gjennomsnittlig forsinkelse fra sykdomsdebut til diagnosetidspunkt på 8,0 år, og hos 18,3% ble det også påvist psoriasis eller inflammatorisk tarmsykdom. HLA B27 ble påvist hos 93,9% av pasientene.

INSIDENS

Tatt i betraktning at AS ikke er en uvanlig inflammatorisk revmatisk sykdom, er det litt overraskende at man finner så få insidensstudier angående denne tilstanden (Tabell 2). I en finsk populasjonsbasert studie basert på et register over alle pasienter med rett til å få forskrevet enkelte preparater, som for eksempel NSAIDs, ble insidens av AS beregnet til 6,9 per 100.000 personår (17). Tilsvarende ble insidens av primær AS i Rochester, Minnesota USA, i et hospitalbasert materiale beregnet til 6,3 per 100.000 personår. Hvis man også inkluderte pasienter med psoriasis og inflammatorisk tarmsykdom (sekundær AS) ble insidensraten 7,3 per 100.000 personår (18).

I studien utført ved universitetssykehuset i Tromsø, fant vi insidens av primær AS i perioden 1960-1993 å være 7,26 (5,33-9,22, 95% konfidensintervall) per 100.000 personår, og 8,71 (6,38-11,04) når vi også inkluderte pasienter med sekundær AS. I tidsperioden 1971-1981 var den årlige insidensraten av primær og sekundær AS henholdsvis 8,87 (6,23-11,51) og 10,64 (7,10-13,58) per 100.000 personår (9).

Insidens av AS i disse populasjonene viser altså relativt liten variasjon, mens man i en gresk studie fant betydelig lavere insidens (1,5 per 100.000 personår) forenlig med den lavere forekomst av HLA B27 i denne populasjon (19).

Tabell 2. Insidens (per 100.000 personår) og prevalens (%) av ankyloserende spondylitt.

	Insidens av AS	Prevalens av AS i voksenalder
Tromsø	10,64	0,41
Indre Finnmark		1,8
Finland	6,9	0,15
Rochester, USA	7,3	
Hellas	1,5	
Ungarn		0,23
Italia		0,37
Kina		0,23-0,25

PREVALENS

Man finner en betydelig variasjon i forekomsten av AS i ulike populasjoner. I den mannlige del av befolkningen av Haida-indianere i Canada har man funnet en prevalens på 6% (20), mens tilstanden er praktisk talt ikke-eksisterende i flere afrikanske populasjoner (21-23). Det er klart fastslått at AS er assosiert til forekomsten av HLA B27 (24), og at prevalensen av AS grovt sett korrelerer til forekomsten av HLA B27 (25). Unntaket til denne generelle sammenhengen har man funnet i en populasjonsstudie fra Gambia, hvor man fant en forekomst av HLA B27 på 6%, og likevel en prevalens av AS på 0%. Man fant ikke at dette kunne forklares av tilstedeværelse av spesielle subtyper av HLA B27, men snarere som en antydning om at det finnes en beskyttende faktor som ikke er relatert til HLA B27 i denne populasjonen (23).

Det er en viss geografisk variasjon av forekomsten av HLA B27, ved høyere forekomst i cirkumpolare populasjoner (26). Denne gradienten ser man også i Norge. I Tromsø kommune er det funnet en prevalens på 15,9% mot 10% i Sør-Norge (27), mens man i de samiske kjerneområder i indre Finnmark finner en prevalens av HLA B27 på 24% (28).

Basert på sykehusmaterialet fra Tromsø, ble også prevalens av AS beregnet i perioden 1960-1993, og vi fant da en periodeprevalens på 0,31% i Troms og Finnmark. Imidlertid fant vi en slående forskjell vedrørende punktprevalens i 1993 mellom Tromsø kommune og Troms og Finnmark for øvrig, henholdsvis 0,41% og 0,26%. Hvis man aksepterer antakelsen om at det ikke er store genetiske forskjeller i befolkningen i disse områdene, indikerer dette at tilstanden er betydelig underdiagnostisert (9). I en tidligere publisert populasjonsbasert studie fra Tromsø fant man en betydelig høyere prevalens på 1,1-1,4% (29), og det må derfor antas at vårt estimat på 0,41% er et konservativt anslag. I tråd med den høyere forekomsten av HLA B27 i de indre områder av Finnmark, har man her også funnet en høyere prevalens av AS på 1,8% (28).

Prevalensstudier på AS i andre europeiske populasjoner er også gjennomført, og både en ungarsk

(0,23%) og en finsk (0,15%) viser noe lavere tall, men på grunn av vanskelighetene med å gjennomføre populasjonsbaserte studier må også dette ansees som konservative anslag (17,30). I en nylig publisert italiensk populasjonsstudie fant man prevalens av AS 0,37%, og prevalens av spondyloartritt på 1,06% (31). Det er også nylig publisert en artikkel med gjennomgang av kinesiske publikasjoner av prevalensdata, og man finner her en forekomst på linje med det man finner i europeiske studier (0,23-0,25%) (32).

MORTALITET

Det er rapportert ulike data på mortalitet ved AS. I en studie fra 1982, hvor man undersøkte mortalitet hos pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med røntgenbestråling, fant man en overdødelighet på 66% sammenlignet med den øvrige populasjon (33). Man har senere også publisert data som antyder en økt mortalitet på 50% (34). Vi fant imidlertid ingen økt mortalitet i populasjonen av AS-pasienter i Nord-Norge.

OPPSUMMERING

- Forekomsten av ankyloserende spondylitt er sterkt korrelert til forekomsten av HLA B27
- Forekomsten av HLA B27 er generelt høyere i cirkumpolare populasjoner
- I europeisk befolkning ligger prevalens mellom 0,15-0,5%
- I Nord-Norge er prevalens mellom 0,4-1,3%
- Årlig insidensrate i Nord-Norge er ca. 1 per 10.000
- Mortalitet kan være øket med ca. 50%, men det foreligger motstridende studier

FREMTIDIGE FORSKNINGSSOMRÅDER

- Validering av nye diagnostiske kriterier som tillater tidligere diagnostikk
- Gjennomføring av større populasjonsbaserte studier av prevalens
- Prospektive studier for bestemmelse av prognostiske faktorer

REFERANSER

1. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002; **136** (12): 896-907.
2. Dougados M, van der LS, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; **34** (10): 1218-1227.
3. Dieppe P. Did Galen describe rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1988; **47** (1): 84-85.
4. Blumberg BS, Blumberg JL. Bernard Connor (1666-1698) and his contribution to the pathology of ankylosing spondylitis. *J Hist Med Allied Sci* 1958; **13** (3): 349-366.
5. Feldtkeller E, Lemmel EM, Russell AS. Ankylosing spondylitis in the pharaohs of ancient Egypt. *Rheumatol Int* 2003; **23** (1): 1-5.
6. Russell AS. Ankylosing spondylitis or DISH in ancient mummies. *Can Assoc Radiol J* 2004; **55** (5): 335.
7. Chhem RK, Schmit P, Faure C. Did Ramesses II really have ankylosing spondylitis? A reappraisal. *Can Assoc Radiol J* 2004; **55** (4): 211-217.

8. 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.
9. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum* 2005; **53** (6): 850-855.
10. van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, Landewe R, Wijers R, van der HD et al. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis* 2003; **62** (6): 519-525.
11. Rudwaleit M, van der HD, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004; **63** (5): 535-543.
12. Kjekken I, Dagfinrud H, Mowinckel P, Uhlig T, Kvien TK, Finset A. Rheumatology care: Involvement in medical decisions, received information, satisfaction with care, and unmet health care needs in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006; **55** (3): 394-401.
13. van der Horst-Bruinsma IE, Clegg DO, Dijkmans BA. Treatment of ankylosing spondylitis with disease modifying antirheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol* 2002; **20** (6 Suppl 28): S67-S70.
14. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2005; **32** (10): 1899-1906.
15. Sieper J, Rudwaleit M, Braun J. Adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Pharmacother* 2007; **8** (6): 831-838.
16. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005; **7** (3): R439-R444.
17. Kaipiainen-Seppänen O, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 1997; **24** (3): 496-499.
18. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1992; **35** (12): 1476-1482.
19. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Karakatsanis A, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology* 2004; **43**: 615-618.
20. Gofton JP, Robinson HS, Trueman GE. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. *Ann Rheum Dis* 1966; **25** (6): 525-527.
21. Adebajo A, Davis P. Rheumatic diseases in African blacks. *Semin Arthritis Rheum* 1994; **24** (2): 139-153.
22. Mijiyawa M, Oniankitan O, Khan MA. Spondyloarthropathies in sub-Saharan Africa. *Curr Opin Rheumatol* 2000; **12** (4): 281-286.
23. Brown MA, Jepson A, Young A, Whittle HC, Greenwood BM, Wordsworth BP. Ankylosing spondylitis in West Africans – evidence for a non-HLA-B27 protective effect. *Ann Rheum Dis* 1997; **56** (1): 68-70.
24. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973; **1** (7809): 904-907.
25. Gran JT, Husby G. Clinical, epidemiologic, and therapeutic aspects of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; **10** (4): 292-298.
26. Khan MA. Epidemiology of HLA-B27 and arthritis. *Clin Rheumatol* 1996; **15** (Suppl 1): 10-12.
27. Gran JT, Mellby AS, Husby G. The prevalence of HLA-B27 in Northern Norway. *Scand J Rheumatol* 1984; **13** (2): 173-176.
28. Johnsen K, Gran JT, Dale K, Husby G. The prevalence of ankylosing spondylitis among Norwegian Samis (Lapps). *J Rheumatol* 1992; **19** (10): 1591-1594.
29. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985; **44** (6): 359-367.
30. Gomor B, Gyodi E, Bakos L. Distribution of HLA B27 and ankylosing spondylitis in the Hungarian population. *J Rheumatol Suppl* 1977; **3**: 33-35.
31. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol* 2007; **36** (1): 14-21.
32. Ng SC, Liao Z, Yu DT, Chan ES, Zhao L, Gu J. Epidemiology of spondyloarthritis in the People's Republic of China: review of the literature and commentary. *Semin Arthritis Rheum* 2007; **37** (1): 39-47.
33. Smith PG, Doll R. Mortality among patients with ankylosing spondylitis after a single treatment course with x rays. *Br Med J* 1982; **284** (6314): 449-60.
34. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; **20** (6 Suppl 28): S16-22.