Aktuelle Therapie der axialen Spondyloarthritis

J. Braun[1]
[1] Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne

Spondyloarthritiden (SpA) sind entzündlich rheumatische Erkrankungen mit einigen klinischen und genetischen Gemeinsamkeiten, Überlappungen und Übergängen. Besonders charakteristisch ist die Beteiligung des Achsenskeletts und der Sehnenansätze (Enthesien) sowie die Assoziation mit dem MHC Klasse I Antigen HLA B27. Man unterscheidet auf klinischer und z.T. radiologischer Basis: axiale SpA inkl. der Spondylitis ankylosans (AS), SpA bei Psoriasis bzw. Psoriasisarthritis, reaktive Arthritis (ReA), SpA bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und undifferenzierte SpA (uSpA). Hinsichtlich der Kombination von Schuppenflechte und Arthritis gibt es parallel auch den Ansatz, in dem sämtliche entzündlich rheumatischen Manifestationen bei Patienten mit Psoriasis als Psoriasisarthritis (PsA) zusammengefasst sind. Eine Sonderform ist das SAPHO-Syndrom (Synovitis, Akne, Pustolose, Hyperostose, Osteitis).

Das Spektrum des Krankheitsbilds der AS, in deutschsprachigen Ländern auch immer noch häufig Morbus Bechterew genannt, hat sich in den letzten Jahren erweitert [1], da der diagnostische Gebrauch der etablierten Klassifikationskriterien, die als modifizierte New York Kriterien von 1984 bekannt geworden sind [2], zum Teil für die Diagnoseverzögerung verantwortlich gemacht wurde, die im Mittel mehr als 7 Jahre betrug und die Frauen stärker als Männer betraf [3]. Die von der ‚Assessment in AS International Society' (ASAS)-Gruppe entwickelten Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis (axSpA) schließen sowohl die klassische AS als auch die sogenannte nicht-röntgenologische (nr)-axSpA ein [4,5] – eine heterogene Subgruppe, die sowohl frühe als auch abortive Formen umfasst – hiermit werden die Patienten differenziert, die keine Strukturveränderungen in den Sakroiliakalgelenken (und der Wirbelsäule)* aufweisen [6]. Darüber hinaus war es schon länger bekannt, dass es zum Teil Jahre dauern kann, bis solche Veränderungen im Verlauf einer axSpA auftreten [7]. Da nicht alle Patienten mit axSpA im Verlauf der Erkrankung strukturelle Veränderungen entwickeln [8,9], ist man vom Terminus ‚prä-radiografisch' in diesem Zusammenhang abgekommen. Nichtsdestoweniger sind die klinischen Symptome [10] und die Krankheitslast der Patienten mit nr-axSpA denen mit AS ähnlich (6,8), nur die mittlere Symptomdauer ist etwas kürzer und die Entzündungslast etwas geringer [11]. Das Ansprechen auf eine wirksame antiinflammatorische Therapie mit TNF-Blockern ist aber vergleichbar [12,13]. Entsprechend wird diese Therapie auch für beide Gruppen in gleicher Weise empfohlen [14]. Das klinische Hauptsymptom von Patienten mit axSpA ist der 1977 erstmals so definierte [15] entzündliche Rückenschmerz (ERS), von dem es inzwischen mehrere Definitionen gibt [16], die sich letztlich aber nur wenig unterscheiden [17]. In den neuen ASAS-Klassifikationskriterien ist der ERS vom chronischen Rückenschmerz, der vor dem 45. Lebensjahr beginnt, in der Bedeutung abgelöst [4,5], da ein nicht geringer Teil der Patienten mit axSpA die Kriterien für ERS bei der Erstvorstellung nicht erfüllt [18].

Der neue Terminus axSpA schließt wie gesagt heute die klassische AS und die nr-axSpA ein. Diese Trennung ist aber nur für die Klassifikation relevant; für eine Diagnosestellung ist dies nicht erforderlich [19]. Bei den 2009 publizierten ASAS-Klassifikationskriterien für axSpA spielt neben dem chronischen Rückenschmerz und dem Nachweis von HLA B27 das mit Magnetresonanztomografie (MRT) nachgewiesene Knochenmarködem der Sakroiliakalgelenke eine wichtige Rolle [4,5]. Die Kriterien sind bedingt auch für die Diagnosestellung geeignet. Als wichtigster Vorteil gilt, dass damit auch frühe Formen von axSpA bezeichnet werden können.

Die 90er Jahre standen unter dem Eindruck der Erfolge von Biologikatherapien bei Patienten mit verschiedenen entzündlichen und malignen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, M. Crohn, Psoriasis [20–22] und M. Hodgkin (Rituximab). Nachdem es uns in Berlin gelungen war, TNFα mRNA bei AS-Patienten in entzündeten Sakroiliakalgelenken nachzuweisen [23] und den Kollegen in Gent aufgefallen war, dass sich bei einigen Patienten mit M. Crohn unter anti-TNF-Therapie nicht nur der Darm, sondern auch die Gelenkentzündungen verbesserten [24], waren die Grundlagen gelegt, TNF-Blocker auch bei Patienten mit axSpA und anderen Formen von SpA einzusetzen. Den ersten Bericht über die erfolgreiche anti-TNF-Therapie von 10 AS-Patienten mit Infliximab gab es in Boston beim ACR 1999 in der AS study group [25]. Die Daten wurden dann im folgenden Jahr hochrangig publiziert. Daraufhin wurde eine Investigator-initiierte randomisierte doppelblinde Multicenter-Studie in vielen deutschen Zentren durchgeführt [26], die später die Grundlage für die europäische Zulassung von Infliximab für Patienten mit aktiver AS im Jahre 2003 darstellte.

Inzwischen gibt es diesbezüglich eine sehr breite Datenlage [27–33] für insgesamt 5 TNF-Blocker: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab. Für alle 5 gibt es eine Zulassung für aktive AS, für die letzten 4 auch eine für nr-axSpA – wenn ein objektiver Entzündungsnachweis entweder durch ein erhöhtes CRP oder eine positive MRT nachgewiesen wird. Die publizierten Behandlungsdauern liegen zwischen 6 Wochen und 10 Jahren. Neben der Verbesserung der Krankheitsaktivität (gemessen mit BASDAI und ASDAS) lassen sich positive Einflüsse auf Funktion (BASFI) und Mobilität (BASMI), Müdigkeit, Lebensqualität und Produktivität nachweisen. Darüber hinaus werden initial erhöhte CRP-Werte durch die anti-TNF-Therapie normalisiert. Die mit speziellen für MRT-Wirbelsäulenuntersuchungen entwickelten Scoringmethoden (z.B. ASspiMRI-a) quantifizierbare Entzündung im Achsenskelett [34] wird durch diese Behandlung ebenfalls erheblich reduziert. Trotz dieser erheblichen Entzündungshemmung scheint die Knochenneubildung und damit die Röntgenprogression durch die anti-TNF-Therapie aber nicht wesentlich beeinflusst zu werden [35]. Es gibt allerdings keine prospektiven direkt vergleichenden Studien dazu. Im Gegensatz dazu scheinen nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR), vor allem die Coxibe, Syndesmophytenformation und Ankylosierung verlangsamen zu können. Hierbei spielen die Dosierung und die Art

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

der Verabreichung (kontinuierlich oder bei Bedarf) offenbar eine wichtige Rolle.

Das Ausmaß des Ansprechens auf eine anti-TNF-Therapie lässt sich zum Teil vorhersagen [36]. Die wesentlichen Prädiktoren sind neben dem CRP und dem Ausmaß der Wirbelsäulenentzündung auch höheres Alter, männliches Geschlecht, längere Krankheitsdauer und eine bereits bestehende Ankylosierung. Grundsätzlich haben auch bereits bestehende Syndesmophyten und Rauchen Einfluss auf die Knochenneubildung. Von den untersuchten Biomarkern haben vor allem MMP-3, Sclerostin, Dickkopf-1 und VEGF Vorhersagekraft für zukünftige Knochenneubildung.

Nachdem zuerst und in den ersten Jahren des neuen Milleniums vor allem Patienten mit AS mit anti-TNF-Präparaten behandelt wurden, standen in den letzten Jahren auch Studien mit nr-axSpA-Patienten im Vordergrund. Diese Patientengruppe zeichnet sich gegenüber den Patienten mit AS neben einer kürzeren Krankheitsdauer durch einen höheren Anteil an Frauen, etwas niedrigere CRP-Werte, etwas weniger Wirbelsäulenentzündung und wenig Röntgenveränderungen aus. Gefühlte Entzündungsaktivität und Schmerz unterscheidet Patienten mit nr-axSpA gegenüber solchen mit etablierter AS aber kaum. In der ersten direkt vergleichenden Studie sprachen die Patienten mit AS und nr-axSpA dann auch ähnlich gut auf eine anti-TNF-Therapie an [13].

Inzwischen gibt es auch bereits mehrere Updates von international verbreiteten und etablierten Empfehlungen für das Management und speziell die anti-TNF-Therapie von Patienten mit AS bzw. axSpA [37,38] und auch PSA [39].

Zum jetzigen Zeitpunkt sind keine anderen Biologika für die Behandlung der Patienten mit aktiver AS zugelassen. Im letzten Jahr erhielt Adalimumab eine Zulassung auch für Patienten mit nr-axSpA – allerdings nur bei erhöhtem CRP. Studien mit den anderen TNF-Blockern laufen noch. In die Studie mit dem noch nicht hierfür zugelassenen Certolizumab wurden von vorn herein beide axSpA-Subgruppen eingeschlossen. Hierbei zeigte sich erneut, dass sich die Ansprechraten in den beiden Gruppen nicht wesentlich unterscheiden. Die Erkenntnis, dass bei der Indikationsstellung für eine anti-TNF-Therapie der Entzündungsnachweis mit CRP und/oder MRT die größte Bedeutung hat, verfestigt sich zunehmend. In diesem Zusammenhang ist auch schon auf den im Vergleich zum ASDAS begrenzten Wert des BASDAI hingewiesen worden [40].

In den letzten Jahren hat es kleine, meist offene Studien, aber auch kontrollierte Trials zu anderen Biologika gegeben. Unter anderem wurden IL-1R-Antagonisten (Anakinra), T-Zellkostimulationsblocker (Abatacept), anti-B-Zell-Medikamente (Rituximab) und IL-6R-Antagonisten (Tocilizumab, Sarilumab) eingesetzt. Im großen Ganzen konnte in diesen Studien keine Wirksamkeit dieser Präparate nachgewiesen werden. Einige anti-TNF-naive Patienten schienen aber von einer B-Zell-depletierenden Therapie, auch bei erneuter Exposition, zu profitieren.

In einer offenen Pilotstudie mit AS-Patienten, die mit Ustekinumab (anti-IL12/-IL23-Antikörper) behandelt wurden [41], und der ersten Placebo-kontrollierten Studie mit Secukinumab (anti-IL17a-Antikörper, [42]), wurden jeweils positive Ergebnisse veröffentlicht. Die zur Zeit noch nicht beendeten Placebo-kontrollierten randomisierten Multicenterstudien legen ebenfalls eine gute Wirksamkeit dieses Therapieprinzips nahe.

Disclosure statement: Dr. Braun has received honoraria for talks, advisory boards, paid consultancies and grants for studies from AbbVie (Abbott), Amgen, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Celgene, Celltrion, Centocor, Chugai, EBEWE Pharma, Hospira, Janssen, Medac, MSD (Schering-Plough), Mundipharma, Novartis, Pfizer (Wyeth), Roche, Sanofi-Aventis and UCB.

Literatur

1 *Braun J, Sieper J.* Ankylosing spondylitis. Lancet 2007; 369 (9570): 1379 – 1390
2 *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: 361 – 368
3 *Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D et al.* Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 2003; 23: 61 – 66
4 *Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D et al.* The Development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. Ann Rheum Dis 2009; 68: 770 – 776
5 *Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al.* The Development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. Ann Rheum Dis 2009; 68: 777 – 783
6 *Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P et al.* Patients with non-radiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis in several aspects. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012 Apr 13 [Epub ahead of print]
7 *Mau W, Zeidler H, Mau R et al.* Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. J Rheumatol 1988; 15: 1109 – 1114
8 *Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X et al.* The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Arthritis Rheum 2009; 60: 717 – 727
9 *Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H et al.* Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 1369 – 1374
10 *van den Berg R, de Hooge M, van Gaalen F et al.* Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort. Rheumatology (Oxford) 2013; 52: 1492 – 1499
11 *Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J et al.* The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1998 – 2001
12 *Song IH, Weiß A, Hermann KG et al.* Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. Ann Rheum Dis 2013; 72: 823 – 825
13 *Landewé R, Braun J, Deodhar A 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 2013 Sep 6 [Epub ahead of print]
14 *van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP et al.* for the Assessment of SpondyloArthritis international Society 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 905 – 908
15 *Calin A, Porta J, Fries JF et al.* Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA 1977; 237: 2613 – 2614
16 *Rudwaleit M, Metter A, Listing J et al.* Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. Arthritis Rheum 2006; 54: 569 – 578
17 *Braun J, Inman R.* Inflammatory back pain. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1264 – 1268

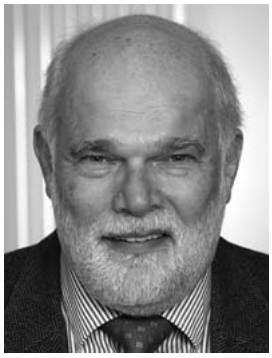
Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

18 *Braun J, Sieper J.* Classification, diagnosis, and referral of patients with axial spon-dyloarthritis. Rheum Dis Clin North Am 2012; 38: 477 – 485
19 *Braun J, Baraliakos X, Kiltz U.* Non-radiographic axial spondyloarthritis: a classification or a diagnosis? Clin Exp Rheumatol 2015 Apr 17 [Epub ahead of print]
20 *Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M et al.* Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet 1994; 344 (8930): 1105 – 1110
21 *van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW et al.* Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). Gastroenterology 1995; 109: 129 – 135
22 *Mease PJ, Goffe BS, Metz J et al.* Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. Lancet 2000 Jul 29; 356 (9227): 385 – 90.
23 *Braun J, Bollow M, Neure L et al.* Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1995; 38: 499 – 505
24 *Brandt J, Haibel H, Cornely D et al.* Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. Arthritis Rheum 2000; 43: 1346 – 1352
25 *Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M et al.* Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. Lancet 2000; 356 (9244): 1821 – 1822
26 *Braun J, Brandt J, Listing J et al.* Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. Lancet 2002; 359 (9313): 1187 – 1193
27 *Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr.* Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. N Engl J Med 2002; 346: 1349 – 1356
28 *Dougados M, van der Heijde D, Sieper J et al.* The symptomatic efficacy and effect on objective signs of inflammation of etanercept in early nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 2014 May 28 [Epub ahead of print]
29 *Sieper J et al.* Arthritis Rheumatol 2015 in press
30 *Braun J et al.* Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. Arthritis Rheum 2011; 63: 1543 – 1551
31 *Braun J et al.* Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. Ann Rheum Dis 2012; 71: 661 – 667
32 *Braun J et al.* Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo-controlled GO-RAISE study. Ann Rheum Dis 2011
33 *Callhoff J, Sieper J, Weiß A et al.* Efficacy of TNFα blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2015; 74: 1241 – 1248
34 *Braun J, Baraliakos X, Golder W et al.* Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. Arthritis Rheum 2003; 48: 1126 – 1136
35 *Baraliakos X, Haibel H, Listing J et al.* Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2014; 73: 710 – 715
36 *Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD et al.* Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. Ann Rheum Dis 2011; 70: 973 – 981
37 *Braun J et al.* 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 896 – 904
38 *Smolen JS, Braun J, Dougados M et al.* Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2014; 73: 6 – 16
39 *Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C et al.; European League Against Rheumatism.* European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis 2012; 71: 4 – 12
40 *Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P et al.* The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondyloarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1207 – 1211
41 *Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J 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: 817 – 823
42 *Baeten D, Baraliakos X, Braun J et al.* Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013; 382 (9906): 1705 – 1713

Bibliografie
DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1558061
Drug Res 2015; 65, Suppl. 1: S8–S10

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 2194-9379

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Jürgen Braun
Rheumazentrum Ruhrgebiet
Claudiusstraße 45
44649 Herne
j.braun@rheumazentrum-ruhrgebiet.de



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.