

# Diagnose und medikamentöse Therapie der axialen Spondyloarthritis inklusive ankylosierender Spondylitis

Prof. Dr. Joachim Sieper, Charité Universitätsmedizin Berlin, Rheumatologie

VNR: 2760909008271640015 | Gültigkeitsdauer: 09.01.2019 – 09.01.2020

## 1. Einleitung

Die Krankheitsgruppe der Spondyloarthritis (SpA) ist eine Familie entzündlich rheumatischer Erkrankungen, die durch Entzündungen des Achsenskeletts und der Entesen gekennzeichnet sind und eine Assoziation mit dem HLA-B27-Gen aufweisen [Sieper und Poddubnyy 2017]. Allgemein werden primär axiale Formen der SpA von primär peripheren Formen unterschieden. Die Mehrzahl der Patienten ist von einer **axialen SpA** (ax-SpA) betroffen, eine durch chronischen Rückenschmerz und Gelenkversteifungen charakterisierte Erkrankung. Im Unterschied dazu sind Arthritis in den peripheren Gelenken, Entesitis und/oder Daktylitis typische Kennzeichen einer **peripheren SpA**, deren häufigste Form die Psoriasis-Arthritis (PsA) ist [Rudwaleit et al. 2011]. Sowohl axiale als auch periphere Formen der SpA weisen oftmals Manifestationen bzw. Assoziationen mit Erkrankungen außerhalb des Bewegungsapparates auf. So treten etwa Uveitis, Psoriasis und seltener auch chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn häufig gemeinsam mit einer SpA auf [Rudwaleit et al. 2009c].

Per Definition umfasst der Begriff axSpA das gesamte Spektrum der Patienten mit strukturellen Veränderungen der Sakroiliakgelenke, die **mittels Röntgenbild erkennbar** sind (ankylosierende Spondylitis, AS, Morbus Bechterew = röntgenologische axSpA) sowie Patienten **ohne radiologisch sichtbare** Veränderungen in den Sakroiliakgelenken (nicht-röntgenologische axSpA, nr-axSpA) [Rudwaleit et al. 2005]. Da das Vorhandensein krankheitsbedingter knöcherner Veränderungen am Achsenskelett bei einer axSpA erst im späteren Krankheitsverlauf auf dem Röntgenbild nachweisbar ist, stellen die AS und nr-axSpA verschiedene Stadien eines einheitlichen Krankheitsbildes dar. Die Unterschiede

liegen hier lediglich in der Krankheitsdauer und dem Ausmaß der zu einem bestimmten Zeitpunkt im Röntgenbild nachweisbaren strukturellen Veränderungen [Sieper und van der Heijde 2013]. Eine Diagnose früherer Krankheitsstadien, bei denen noch keine knöchernen Veränderungen im Röntgenbild erkennbar sind, also eine radiologische Progression sich noch nicht manifestiert hat, ist jedoch möglich und notwendig.

AS weist in Deutschland eine Prävalenz von 0,3 % bis 0,5 % auf und betrifft zu ca. 62 % männliche Patienten [Braun et al. 1998]. Im Verlauf der Krankheit kann die Verknöcherung am Achsenskelett in seltenen Fällen zur Entwicklung einer charakteristischen Bambusstabwirbelsäule führen, die mit stärkeren Einbußen der Wirbelsäulenbeweglichkeit einhergeht [Landewe et al. 2009].

Generell handelt es sich bei der axSpA um eine potenziell auch schwere Krankheit mit vielfältigen Manifestationen, die in der Regel ein multidisziplinäres Management erfordern. Insbesondere wenn eine axSpA frühzeitig erkannt wird, kann eine effektive multimodale Therapie, die nicht-medikamentöse Verfahren und klassische pharmakologische Therapieoptionen und/oder den Einsatz neuartiger Medikamente wie Biologika (bDMARD, *biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug*) vereint, die Symptomatik und die Lebensqualität der Patienten nachhaltig verbessern. Ziel der vorliegenden Fortbildung ist es daher, einen Überblick sowohl über die Diagnostik der axialen SpA (nr-axSpA und AS) als auch über die aktuell zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten zu geben.

## 2. Axiale Spondyloarthritis: Klinisches Bild

Das erste und führende Symptom einer axSpA ist ein chronischer (d. h. länger als zwölf Wochen andauernder) Rückenschmerz, der vor dem 45. Lebensjahr auftritt [Rudwaleit et al. 2006]. Obwohl Patienten den Schmerz an der gesamten Wirbelsäule spüren können, sind sakroiliakale in der Regel vor lumbalen und untere thorakale vor zervikalen und oberen thorakalen Strukturen betroffen [Kiltz et al. 2013]. Dieses Frühsymptom wird jedoch häufig nicht als Symptom einer axSpA erkannt, sodass es oft zu keiner klaren Diagnose und effektiven Therapie kommt. Dabei ist der axSpA-assoziierte Rückenschmerz in den meisten Fällen ein entzündlicher Rückenschmerz, der vorwiegend bei jungen Patienten auftritt, schleichend beginnt und sich zwar bei Bewegung, nicht aber bei Ruhe bessert. Außerdem wachen Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz außergewöhnlich häufig in der zweiten Nachthälfte auf und berichten über eine ausgeprägte Morgensteifigkeit [Rudwaleit et al. 2006]. Zwar eignet sich keines dieser Kriterien als einzelne Variable eindeutig zur Differenzierung zwischen Patienten mit axSpA und unspezifischem Rückenschmerz, doch scheinen Morgensteifigkeit in Kombination mit nächtlichem Erwachen am besten für eine Differenzierung geeignet zu sein [Kiltz et al. 2013, Rudwaleit et al. 2006]. Neben dem Rückenschmerz nimmt die zunehmende Wirbelsäulenversteifung eine zentrale Rolle bei einer axSpA ein, da es hierdurch im Verlauf der Erkrankung zu einer veränderten Körperhaltung und Statik kommen kann. Häufige Probleme sind dabei u. a. eine Vertikalstellung des Beckens, eine Tendenz der Beugstellung der Hüft- und Kniegelenke, eine Lateraldrehung der Schulterblätter, eine Überdehnung der Bauchmuskulatur mit dominierender Bauchatmung oder ein Mangel an Mitbewegungen der Wirbelsäule beim Gehen [Kiltz et al. 2013].

Ein weiterer Hinweis auf eine axSpA kann ein positiver HLA-B27-Test sein, da dieser bei ca. 80 % der Patienten nachweisbar ist [Rudwaleit et al. 2009a], aber nur bei 6 % bis 9 % der Normalpopulation. Die Krankheit geht zudem oftmals mit einer Reduktion der Knochendichte und Manifestationen außerhalb des Achsenskeletts (periphere Arthritis, Enthesitis, Uveitis, Psoriasis, CED) einher. Eine positive Familienanamnese kann ebenfalls ein wichtiges Indiz für das Vorliegen einer axSpA sein.

### Radiologische Progression

Die Entzündung beginnt fast immer in den Sakroiliakalgelenken, die sich im weiteren Verlauf meist strukturell in Form von Erosionen, Sklerosierungen und/oder Ankylosierungen verändern. Bei einer Mehrheit der Patienten manifestiert sich die Erkrankung an der Wirbelsäule besonders im Bereich des thorakolumbalen Übergangs durch knöcherne Veränderungen. Neben Syndesmophyten und Ankylosierungen treten Sklerosierungen an den Wirbelkörpererecken, Erosionen in den Grund- oder Deckplatten der Wirbelkörper (Anderson-Läsion) oder sog. Tonnen- oder Kastenwirbel auf. Im späteren Verlauf können als Folge der reduzierten Knochendichte Frakturen der Wirbelkörper entstehen [Kiltz et al. 2013].

Der Schweregrad sowie der zeitliche Verlauf der Knochenneubildung (radiologische Progression) sind variabel [Baraliakos et al. 2011, Zink et al. 2000]. So scheinen männliche nr-axSpA-Patienten häufiger und schneller eine AS zu entwickeln als weibliche Patienten [Baraliakos et al. 2011, Poddubnyy et al. 2012]. Allgemein liegt die Progressionsrate bei Patienten mit nr-axSpA bei ca. 10 % innerhalb von zwei Jahren, wohingegen vermutlich bis zu 30 % der Patienten trotz persistierender Rückenschmerzen keinen Progress in eine AS zeigen [Sieper und van der Heijde 2013]. Der stärkste Prädiktor für eine Progression bei nr-axSpA ist ein zu Beobachtungsbeginn erhöhter CRP (C-reaktives Protein)-Spiegel; bei Patienten mit AS gelten zusätzlich bei Beobachtungsbeginn vorhandene Syndesmophyten und Nikotinkonsum als Risikofaktoren [Poddubnyy et al. 2012]. Eine erhöhte Krankheitsaktivität, gemessen mit dem zusammengesetzten ASDAS-Instrument (weitere Details siehe unten), ist sowohl bei fortgeschrittener Erkrankung als auch in den Frühstadien einer axSpA [Poddubnyy et al. 2016] auch mit einer verstärkten röntgenologischen Progression verbunden.

### 3. Diagnostik

Für die sichere Diagnose der axSpA gilt nach wie vor die Einschätzung eines Rheumatologen bzw. eines Arztes mit Spezialisierung im Bereich entzündlicher Rückenschmerzen als Goldstandard [Kiltz et al. 2013, Rudwaleit et al. 2009c]. Allerdings hat die ASAS einen Vorschlag für einen diagnostischen Algorithmus ausgearbeitet, der auch in der klinischen Praxis angewendet werden kann. Basierend auf vorherigen, vergleichbaren Algorithmen (Berliner Algorithmus) wurde eine axSpA dann diagnostiziert, wenn Patienten einen entzündlichen Rückenschmerz zusammen mit mehr als drei SpA-Merkmalen oder einen entzündlichen Rückenschmerz zusammen mit ein bis zwei SpA-Merkmalen aufwiesen und HLA-B27 positiv waren. Durch eine Modifikation stellt der entzündliche Rückenschmerz nun kein notwendiges Eingangskriterium mehr dar, sondern wird als eines von mehreren SpA-Merkmalen geführt. Da nur bei etwa 70 % bis 80 % der axSpA-Patienten die typischen Symptome des entzündlichen Rückenschmerzes auftreten, führt diese Maßnahme zu einer Verbesserung der Sensitivität des diagnostischen Algorithmus [van den Berg et al. 2013].

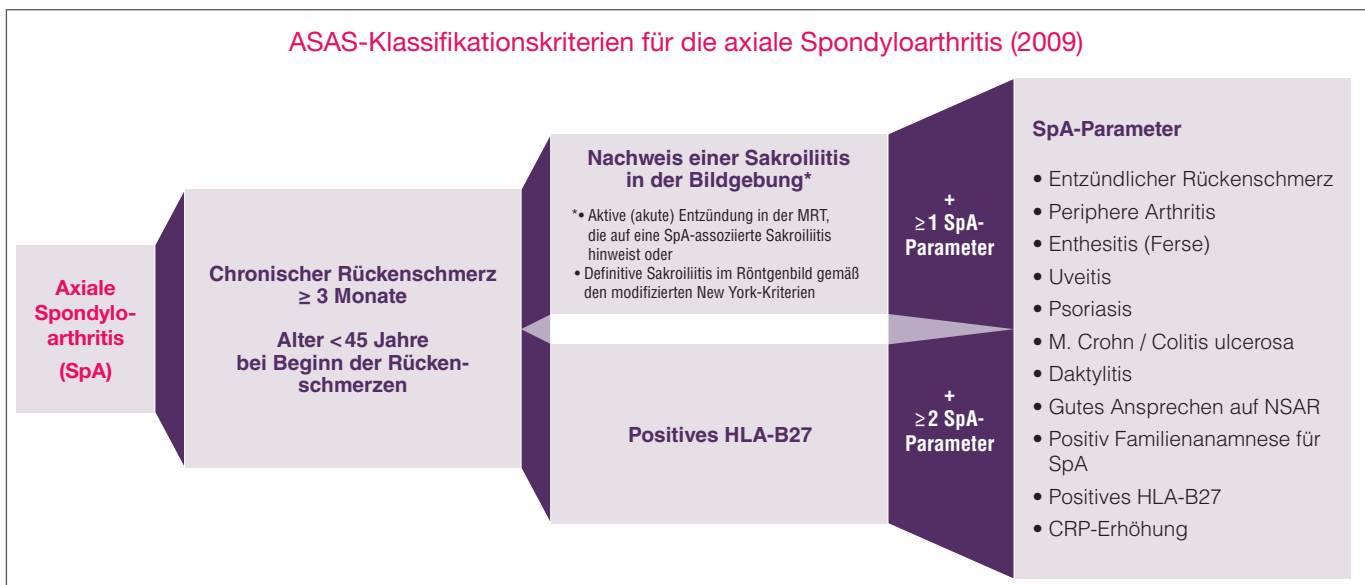
Für klinische Studien der axSpA hat die ASAS darüber hinaus Klassifikationskriterien entwickelt, die insbesondere für die Klassifikation früher Formen der axSpA geeignet sind [Rudwaleit et al. 2009c]. Diese Kriterien stellen zwar keine dedizierten Diagnosekriterien dar, können bei der Diagnosestellung aber dennoch zur Orientierung dienen [Kiltz et al. 2013]. Die ASAS sieht dabei sowohl ein Bildgebungs-Kriterienset, das sich auf den Nachweis entzündlicher oder struktureller Veränderungen der Sakroiliakgelenke im Röntgen- oder

Magnetresonanztomographie(MRT)-Bild stützt, als auch ein labormedizinisches/klinisches Kriterienset vor, bei dem der HLA-B27-Status eine entscheidende Rolle einnimmt (Abbildung 1).

#### 3.1. Anamnese, körperliche Untersuchung und Labor

Ein erster Verdacht auf das Vorliegen einer axSpA kann bereits nach der Anamnese vorliegen. Insbesondere bei Patienten, deren Rückenschmerz schon länger als zwölf Wochen andauert und vor dem 45. Lebensjahr begonnen hat, sollte während des Patientengesprächs geklärt werden, ob die Symptome des entzündlichen Rückenschmerzes bei dem Patienten vorhanden sind und ob in der Familie des Patienten Fälle von axSpA vorgekommen sind [Rudwaleit et al. 2004]. Auch sollten Patienten nach Hinweisen für eine Uveitis, Psoriasis oder eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung jetzt oder in der Vergangenheit befragt werden.

Die körperliche Untersuchung sollte genutzt werden, um die Beweglichkeit des Achsenskeletts zu überprüfen und mögliche Haltungsveränderungen festzustellen. So sollte die anteriore und laterale lumbale Wirbelsäulenbeweglichkeit sowie die zervikale Rotation überprüft werden. Eine Untersuchung der Thoraxexkursion kann Aufschluss über die Beweglichkeit der kostosternalen und kostovertebralen Gelenke geben, während die Messung des Tragus-Wand- bzw. Hinterkopf-Wand-Abstands eine Beurteilung des Grades der Kyphosierung erlaubt [Heuft-Dorenbosch et al. 2004]. Auch die Beweglichkeit der Hüftgelenke ist bei einer axSpA häufig eingeschränkt und sollte im Rahmen der Untersuchung



**Abbildung 1:** ASAS-Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis; modifiziert nach [Rudwaleit et al. 2009c]. BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; MRT: Magnetresonanztomographie; NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika

geprüft werden. Wird bei einem Patienten eine axSpA festgestellt, so sollte die körperliche Untersuchung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden, um den Krankheitsverlauf zu dokumentieren und den Erfolg einer Behandlung einschätzen zu können. Andere Ursachen für eine bestehende Wirbelsäuleneinschränkung (z. B. Zustand nach Wirbelkörperfraktur) sollten ausgeschlossen werden [Kiltz et al. 2013].

Neben einem positiven HLA-B27-Test können weitere Laboruntersuchungen die Diagnose einer axSpA unterstützen. Bei etwa der Hälfte der axSpA-Patienten sind die Entzündungsparameter CRP und BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) erhöht. Obwohl die Aussagekraft dieser Parameter begrenzt ist, kann die Feststellung erhöhter Werte bei der Differenzialdiagnose hilfreich sein, da Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen im Allgemeinen keine erhöhten Entzündungswerte aufweisen. Das Fehlen von Rheumafaktoren im Serum der Patienten kann zudem dabei helfen, eine Krankheit aus dem Formenkreis der SpA von der rheumatoiden Arthritis (RA) zu unterscheiden, falls die Beteiligung peripherer Gelenke klinisch im Vordergrund steht.

### 3.2. Bildgebung

Die Bildgebung nimmt bei der Diagnose der axSpA eine bestimmende Rolle ein. Der Diagnosealgorithmus der ASAS sieht beispielsweise als ersten Schritt der Diagnosestellung das Erstellen eines Röntgenbildes vor [van den Berg et al. 2013]. Für die Diagnose der AS ist die röntgenologische Darstellung struktureller Veränderungen definitionsgemäß essenziell, aber für die Erfassung früher entzündlicher Veränderungen der Sakroiliakalgelenke, der Wirbelsäule oder der Hüftgelenke sind MRT-Aufnahmen äußerst wichtig für die Diagnose [Rudwaleit et al. 2009b].

#### Röntgenbild

Die strukturellen Veränderungen, die bei AS im Röntgenbild dargestellt werden können, treten erst im Verlauf der Krankheit, oft mehrere Jahre nach Krankheitsbeginn, auf. Charakteristisch für die AS sind Erosionen und Sklerosen der Sakroiliakalgelenke sowie Syndesmophyten an der Wirbelsäule [van der Linden et al. 1984]. In fortgeschrittenen Stadien kann zudem eine Ankylose der Sakroiliakalgelenke und/oder der Wirbelsäule auftreten. Eine Diagnosestellung allein aufgrund von Veränderungen an der Wirbelsäule ist zwar möglich, aber vergleichsweise selten [Kiltz et al. 2013].

#### Magnetresonanztomographie (MRT)

Anders als das Röntgenbild bietet die MRT die Möglichkeit, nicht nur strukturelle Veränderungen, sondern auch entzündliche Vorgänge in dem betroffenen Knochen oder Gelenk darzustellen. Damit eignet sich die MRT auch zur Diagnose früher, aktiver Krankheitsformen und kann entscheidend an der Feststellung einer nr-axSpA beteiligt sein [Rudwaleit et al. 2009b]. Empfohlen wird die Durchführung einer MRT bei denjenigen Patienten, bei denen ein Verdacht auf axSpA besteht, das Röntgenbild jedoch unauffällig ist [van den Berg et al. 2013].

Das wichtigste Anzeichen einer axSpA im MRT ist das Auftreten einer aktiven Entzündung der Sakroiliakalgelenke (Sakroiliitis) [Rudwaleit et al. 2009b]. Zur Feststellung der Sakroiliitis muss ein Knochenmarködem, das typischerweise periartikulär und subchondral liegt, obligat vorhanden sein, welches im MRT als hyperintensives Signal in einer T2-gewichteten Sequenz mit Fettsuppression erkennbar ist (z. B. STIR-Sequenz; *Short Tau Inversion Recovery*) [Lambert et al. 2016]. Weitere Anzeichen einer Sakroiliitis können Synovitis, Kapsulitis und Enthesitis sein, in Abwesenheit eines subchondralen Knochenmarködems sind sie jedoch keine hinreichenden Belege für eine axiale SpA [Rudwaleit et al. 2009b]. Das früheste Zeichen als Folge einer akuten Entzündung ist eine subchondrale Verfettung [Maksymowych et al. 2014], an die sich im weiteren Verlauf des Reparaturprozesses häufig das Syndesmophytenwachstum anschließt [Chiwchanwisawakit et al. 2011]. In der MRT können diese Verfettungen in den T1-gewichteten Sequenzen dargestellt werden [Lambert et al. 2016]. Basierend auf der Annahme, dass die Verfettung ein wichtiger Zwischenschritt zwischen akuter Entzündung und Syndesmophytenwachstum ist, könnte ihre frühzeitige Erkennung im MRT eine Prognose zur radiologischen Progression liefern [Song et al. 2011].

#### Weitere bildgebende Verfahren

Zur Feststellung entzündlicher Veränderungen am peripheren Skelettsystem, einschließlich der Enthesen, kann die Sonographie hilfreich sein. Die Wirbelsäule lässt sich mit dieser Technik allerdings nicht untersuchen, und ihr Nutzen für die Bildgebung der Sakroiliakalgelenke ist bisher fraglich [D'Agostino et al. 2011, Mandl et al. 2015, Unlu et al. 2007]. Die Szintigraphie besitzt bei axSpA nur einen geringen diagnostischen Nutzen und sollte deswegen für die Diagnose nicht eingesetzt werden [Song et al. 2010]. Demgegenüber kann eine Computertomographie (CT) in Ausnahmefällen sinnvoll sein, da sie eine besonders hohe Sensitivität für Erosionen, Ankylosen und Fusionen aufweist. Die im Vergleich zur Röntgenaufnahme höhere Strahlenbelastung sollte bei

der Indikationsstellung allerdings berücksichtigt werden [Devauchelle-Pensec et al. 2012]. Niedrig dosierte CT-Aufnahmen stellen hier eine Alternative dar, da sie mit einer ähnlichen Strahlenbelastung einhergehen wie Röntgenaufnahmen.

### 3.3. Messungen der körperlichen Funktionsfähigkeit, der Krankheitsaktivität und der radiologischen Progression im Krankheitsverlauf

Um den Krankheitsverlauf und den Erfolg einer Therapie standardisiert zu dokumentieren, sind verschiedene klinische Indizes verfügbar (Tabelle 1) [Anderson et al. 2001, Kiltz et al. 2015, Machado et al. 2011, Zochling 2011]. Die meisten dieser Indizes stützen sich in erster Linie auf Befragungen und Berichte der Patienten, einige integrieren jedoch auch die Ergebnisse von körperlichen oder labortechnischen Untersuchungen. In klinischen

Studien werden meist mehrere dieser Indizes bestimmt, um den Krankheitsverlauf bestmöglich abzubilden. Als primärer Endpunkt vieler Studien wurde in der Vergangenheit oft der Index der ASAS zur Beurteilung der kurzfristigen Krankheitsbesserung verwendet [Anderson et al. 2001]. Zukünftig wird wohl aber zunehmend der ASDAS [Machado et al. 2011] eingesetzt werden [van der Heijde et al. 2017], der zusätzlich zu Patientenangaben (Bewertung der Krankheitsaktivität, Grad der Rückenschmerzen, peripheren Gelenkschmerzen und Schwellungen, Dauer der Morgensteifigkeit) auch das CRP im Serum bzw. die BSG erfasst. Eine Reduktion des ASDAS von mindestens 1,1 Punkten wird als klinisch relevant erachtet, eine Reduktion gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 2 Punkten steht für eine deutliche Verbesserung (*Major Improvement*).

**Tabelle 1:** Gebräuchliche Indizes zur Erfassung der Krankheitsverläufe bei AS.

| Abkürzung      | Name   | Erfasste Parameter  |
|----------------|--|---|
| <b>ASAS20</b>  | Assessment of SpondyloArthritis Short-Term Improvement | Veränderungsscore für klinische Studien   |
| <b>ASAS HI</b> | Assessment of SpondyloArthritis Health Index           | Krankheitsaktivität auf Basis der ICF-Kriterien der WHO   |
| <b>ASDAS</b>   | Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score          | Rückenschmerz, periphere Gelenkschmerzen/Schwellung, Dauer der Morgensteifigkeit, Allgemeine Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität, serologische Entzündungsparameter |
| <b>BASDAI</b>  | Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index     | Rückenschmerzen, periphere Schwellungen, periphere Schmerzen, Morgensteifigkeit, allgemeine Schwäche  |
| <b>BASFI</b>   | Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index           | Alltägliche körperliche Funktionsfähigkeit  |
| <b>BAS-G</b>   | Bath Ankylosing Spondylitis Global Score               | Patienteneinschätzung der Lebensqualität  |
| <b>BASMI</b>   | Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index            | Wirbelsäulenbeweglichkeit   |
| <b>MASES</b>   | Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score     | Krankheitsaktivität auf Basis von Entzündungen der Enthesen, wird meist in klinischen Studien eingesetzt  |
| <b>mSASSS</b>  | modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score     | Knöcherner Veränderungen aller Wirbelkörper   |

ICF: International Classification of Functioning, Disability and Health | WHO: World Health Organisation

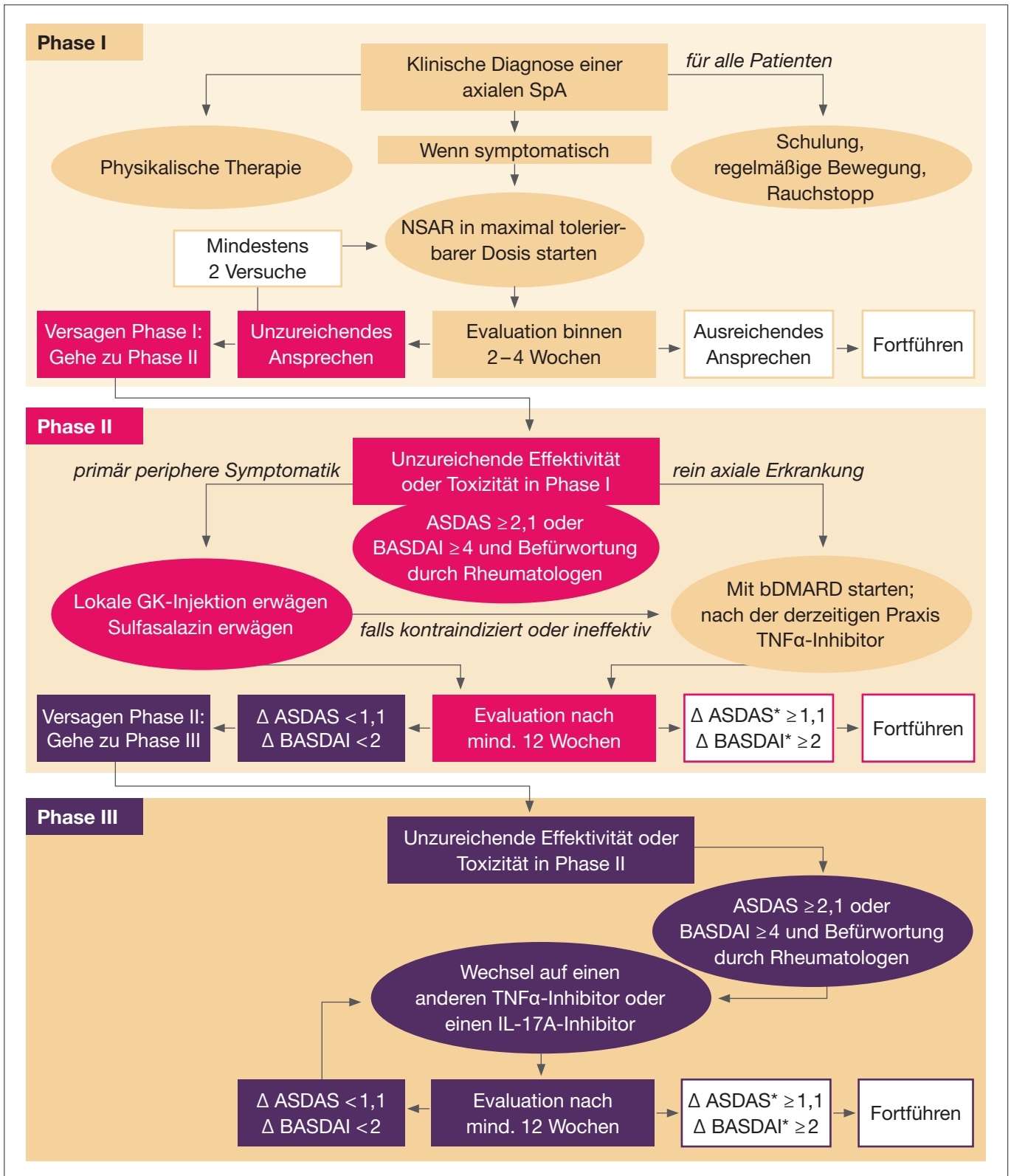
## 4. Therapie der axSpA

Mit den in Abschnitt 3.3 vorgestellten Werkzeugen versucht man den Verlauf einer axSpA-Therapie zu erfassen. Zu den Therapiezielen zählen die Verringerung von Schmerzen und Gelenksteifigkeit, die Verhinderung struktureller Läsionen und der Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie der Erwerbsfähigkeit [van der Heijde et al. 1999]. Für die aktuellen ASAS/EULAR-Leitlinien, aber auch für die Empfehlungen einer internationalen Expertengruppe zu „Treat to Target in SpA“ [Smolen et al. 2017] ist die Ausrichtung der Therapie auf die Kontrolle der Krankheitsaktivität entscheidend. Durch eine frühzeitige antiinflammatorische Therapie könnte über eine Reduktion der Krankheitsaktivität eventuell auch die radiologische Progression aufgehalten werden [Poddubnyy et al. 2016, Tseng et al. 2017]. Heutzutage wird eine fortgeschrittene Ankylosierung der Wirbel seltener gesehen als noch vor einigen Jahren, was

vermutlich aber nur zum Teil auf eine konsequentere und frühzeitigere Therapie zurückzuführen ist [Sieper und Poddubnyy 2016].

Das jeweilige Therapieziel sollte gemeinsam von Patient und behandelndem Arzt bestimmt werden und eine regelmäßige Kontrolle zur eventuellen Therapieanpassung erfolgen [van der Heijde et al. 2017]. Neben dem medikamentösen Ansatz sind im empfohlenen multimodalen Behandlungskonzept zur Therapie der axSpA auch nicht-medikamentöse Verfahren und Patientenschulungen mit eingeschlossen [van der Heijde et al. 2017]. Viele der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen (mit positiven und negativen Ergebnissen) wurden in klinischen Studien bisher nur bei Patienten mit AS untersucht, die Fachgesellschaften gehen jedoch von einer Übertragbarkeit der Empfehlungen auch auf





**Abbildung 2:** Behandlungsalgorithmus der aktuellen ASAS/EULAR-Empfehlungen für das Management der axSpA. ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; bDMARD: biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug, biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente (Biologika); GK: Glukokortikoid; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor. \*entweder BASDAI oder ASDAS, jedoch gleiches Ergebnis für den Patienten. Modifiziert nach [van der Heijde et al. 2017].

Patienten mit nr-axSpA aus [Kiltz et al. 2013]. Abbildung 2 (auf Seite 6) zeigt den auf den aktuellen ASAS/EULAR-Empfehlungen basierenden Therapie-Algorithmus zur Behandlung der axSpA.

#### 4.1. Nicht-medikamentöse Therapie

Häufig werden nicht-medikamentöse Therapien zusätzlich zu einer zeitgleichen medikamentösen oder interventionellen Behandlung eingesetzt. Insbesondere bewegungs- und physiotherapeutische Maßnahmen können die körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten kurz- bis mittelfristig verbessern bzw. erhalten [Dagfinrud et al. 2008]. Das Spektrum möglicher Maßnahmen ist dabei groß und umfasst sowohl Krankengymnastik und Physiotherapie unter Anleitung (einzeln oder in Gruppen) als auch Eigenübungsprogramme, die zuhause vom Patienten allein durchgeführt werden können. Letztere sind zwar effektiv, reichen aber oftmals nicht aus, sodass die zusätzliche Anordnung angeleiteter Therapieformen, die im Trockenen oder im Wasser (Balneotherapie) durchgeführt werden, in den meisten Fällen notwendig ist [Dagfinrud et al. 2008]. Patientenschulungen und Ergotherapie können die körperliche Funktionsfähigkeit steigern und die Patienten dabei unterstützen, ihren Alltag schmerzfreier zu gestalten. Durch manuelle Therapie kann die Wirbelsäulenbeweglichkeit und die Körperhaltung verbessert werden, auf Manipulationen an der Wirbelsäule selbst sollte jedoch verzichtet werden [Kiltz et al. 2013, Widberg et al. 2009]. Ergänzende Therapieoptionen umfassen außerdem die Kälte- und die Elektrotherapie, allerdings sind diese Therapieformen bisher nur in wenigen kleinen klinischen Studien untersucht worden, die darüber hinaus keine eindeutigen Belege für die Wirksamkeit dieser Behandlungsformen liefern konnten [Gemignani et al. 1991, Samborski et al. 1992]. Die ausführliche Aufklärung der Patienten über das Krankheitsbild stellt ebenfalls einen wichtigen Punkt im Management der Erkrankung dar, da nur so fundierte gemeinsame Entscheidungen von Arzt und Patient getroffen werden können und damit die Patientenzufriedenheit und der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden [Patermann et al. 2016, Sudre et al. 2012].

#### 4.2. Nicht-steroidale Antirheumatika inklusive Coxiben

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), zu denen auch die Coxibe zählen, stellen bei der Therapie der axSpA die medikamentöse Therapie der ersten Wahl dar. Neben der Schmerzlinderung haben sie aufgrund ihrer antientzündlichen Wirkung auch einen guten Effekt auf die Gelenksteifigkeit. Die kurzfristige wie auch langfristige Symptombesserung, die mit diesen Mitteln bei axSpA-Patienten erreicht werden kann, ist in der Literatur klar belegt und betrifft sowohl den Rücken als auch

Symptome in den peripheren Gelenken [Barkhuizen et al. 2006, van der Heijde et al. 2005]. Die Frage, ob der kontinuierliche Einsatz von NSAR die radiologische Progression der Erkrankung an der Wirbelsäule positiv beeinflussen kann, ist derzeit noch nicht geklärt [Poddubnyy und Sieper 2017a, Sieper et al. 2015a, Wanders et al. 2005].

Das Sicherheitsprofil der NSAR macht eine fortwährende, kritische Überprüfung der Dosierung und Fortdauer der Therapie erforderlich. Dies ist gerade bei axSpA-Patienten entscheidend, da diese Patienten oftmals über einen längeren Zeitraum mit NSAR behandelt werden [Kiltz et al. 2013]. Auch die Effektivität eines verschriebenen NSAR sollte sorgfältig kontrolliert werden. Eine Umstellung auf ein anderes NSAR sollte erwogen werden, wenn nach zwei bis vier Wochen unter NSAR-Behandlung keine Symptombesserung eingetreten ist [Bolten et al. 2009]. Ist auch nach zwei Therapiezyklen bzw. nach zwei bis vier Wochen mit dem zweiten NSAR weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität zu verzeichnen, sollte eine Überweisung an einen Rheumatologen erfolgen und hier die Therapie mit Biologika erwogen werden [van der Heijde et al. 2017].

#### 4.3. Biologika (bDMARD, biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug)

Bevor eine Therapie mit einem Biologikum begonnen wird, müssen neben einem Versagen der Therapie mit NSAR weitere Bedingungen erfüllt sein. Basierend auf den vorliegenden klinischen, laboratorischen und bildlichen Befunden sollte ein erfahrener Rheumatologe eine axSpA unter Ausschluss von Differenzialdiagnosen bestätigen. Bei erhöhten CRP-Werten und/oder einem auffälligen MRT-Befund und/oder einer radiographischen Sakroiliitis sowie einer hohen Krankheitsaktivität (ASDAS  $\geq 2,1$  oder BASDAI  $\geq 4$ ) erfüllt ein Patient mit axSpA formal die Anforderungen für eine Therapie mit Biologika [van der Heijde et al. 2017]. Zur Behandlung der axSpA mit Biologika gibt es derzeit zwei gleichwertige Therapieansätze: IL-17A-Antikörper und TNF $\alpha$ -Antagonisten, wobei für Patienten in der Phase der nicht-röntgenologischen axSpA zurzeit nur die TNF $\alpha$ -Antagonisten offiziell zugelassen sind (mit Ausnahme von Infliximab).

Der Nachweis von TNF $\alpha$  in entzündeten Sakroiliakalgelenken [Braun et al. 1995] bildete die Grundlage für den Einsatz von TNF $\alpha$ -Antagonisten bei Patienten mit persistierend aktiver Entzündung. Insgesamt fünf TNF $\alpha$ -Antagonisten stehen aktuell zur Therapie der axialen Symptome im Falle eines Therapieversagens der NSAR (zur Therapie der AS) in Europa zur Verfügung, deren Wirksamkeit bei nr-axSpA [Sieper und Poddubnyy

2016] und AS [Toussirot 2017] und auch anderen skeletalen bzw. peripheren Manifestationen wie Daktylitis und Enthesitis bzw. Uveitis oder Psoriasis [Heldmann et al. 2010, Sieper 2012] nachgewiesen werden konnte. Eine Therapie mit TNF $\alpha$ -Antagonisten ist insbesondere bei einer frühen axSpA sehr effektiv [Dougados et al. 2014, Landewe et al. 2014, Sieper et al. 2015b, Sieper et al. 2013]. Ein positiver Einfluss von TNF $\alpha$ -Antagonisten auf die radiologische Progression (Progression von bestehenden Syndesmophyten oder die Entwicklung von neuen Syndesmophyten) wird aktuell diskutiert, eine Langzeitbehandlung von mindestens vier Jahren scheint einen positiven Effekt zu haben [Haroon et al. 2013, Maas et al. 2017, Sieper 2009]. Trotz dieser Ergebnisse zeigen einige Patienten kein Ansprechen auf TNF $\alpha$ -Antagonisten, hinzu kommen sekundäre Therapieversager. Ein Wechsel auf einen alternativen TNF $\alpha$ -Antagonisten bei Therapieversagen ist ebenfalls indiziert, jedoch sind die Ansprechraten einer Behandlung bei Patienten, die zuvor bereits einen anderen TNF $\alpha$ -Antagonisten erhalten haben, niedriger als bei TNF $\alpha$ -Antagonist-naiven Patienten [Rudwaleit et al. 2010].

Ergebnisse aus der präklinischen Forschung legen nahe, dass der Interleukin-(IL)-23-/IL-17-Signalweg bei den Entzündungen, die einer axSpA-Erkrankung zugrunde liegen, eine wichtige Rolle spielt. Das am besten untersuchte Zytokin der IL-17-Familie ist IL-17A, das eine Vielzahl immunologischer Funktionen hat, zu denen auch eine Interaktion mit der TNF $\alpha$ -Sekretion gehört [Smith und Colbert 2014], und es scheint an der Pathogenese verschiedener chronisch-entzündlicher Erkrankungen, u. a. auch der axSpA, beteiligt zu sein [Smith und Colbert 2014, Yeremenko et al. 2014]. Der monoklonale Antikörper Secukinumab ist der erste Antagonist von IL-17A, der bei AS für Fälle zugelassen ist, bei denen eine konventionelle Therapie, beispielsweise mit NSAR oder eine Therapie mit TNF $\alpha$ -Antagonisten, keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt hat. Zudem lassen Daten aus einer klinischen zweijährigen AS-Studie vermuten, dass eine Behandlung mit Secukinumab mit einer nur geringen radiologischen Progression assoziiert ist [Braun et al. 2017]. Es wird zur Zeit zwar noch empfohlen, TNF $\alpha$ -Antagonisten als erstes Biologikum in der Therapie der AS einzusetzen [van der Heijde et al. 2017], da hier die Nebenwirkungen bei langfristiger Therapie besser bekannt sind als bei den IL-17-Inhibitoren, es gibt allerdings keine Hinweise dafür, dass TNF $\alpha$ -Antagonisten als Erstbiologikum effektiver als IL-17-Inhibitoren sind. Hier sind für die Zukunft noch mehr Daten bezüglich des Stellenwertes der TNF $\alpha$ -Antagonisten und der IL-17-Inhibitoren in der Therapiestrategie der axSpA erforderlich [Poddubny und Sieper 2017b].

Da die Behandlung mit TNF $\alpha$ -Antagonisten oder Secukinumab eine immunmodulierende Therapie darstellt, sind unter diesen Wirkstoffen Infektionen das primäre Sicherheitsrisiko [Baeten et al. 2015, McInnes et al. 2015]. Candidosen treten unter Therapie mit IL-17 (Inzidenz von 0,9 je 100 Patientenjahren unter Secukinumab, gepoolte Daten MEASURE1/2 [Baeten et al. 2015]) nicht häufiger auf als unter Placebo und sind zudem auch langfristig nicht häufig sowie meist mild und leicht zu behandeln [Braun et al. 2017]. Auch unter TNF $\alpha$ -Inhibitoren treten Candidosen trotz der breiten Verwendung dieser Therapieform vergleichsweise selten auf [Aikawa et al. 2016]. Insgesamt kommen jedoch leichte Infektionen unter Secukinumab [Braun et al. 2017] und TNF $\alpha$ -Inhibitoren [Toussirot 2015] relativ häufig vor, während schwerwiegende Infektionen unter beiden Therapien selten auftreten [Braun et al. 2017, Fouque-Aubert et al. 2010], sodass das Nutzen/Risiko-Profil allgemein als günstig eingeschätzt wird [Kiltz et al. 2013].

#### 4.4. Andere Wirkstoffe

Laut den ASAS/EULAR-Empfehlungen werden DMARDs in biologische DMARDs (bDMARDs) sowie konventionelle synthetische (cs, *conventional synthetic*) DMARDs und gezielte synthetische (ts, *targeted synthetic*) DMARDs unterteilt [van der Heijde et al. 2017]. Viele Wirkstoffe aus den letzteren beiden Gruppen, die bei anderen entzündlichen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA) wirksam sind, haben insbesondere auf die axialen Symptome der axSpA jedoch keinen Effekt. So wird den csDMARDs (Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin) nur eine geringe klinische Wirksamkeit in der Therapie der axSpA zugesprochen, sodass ihr grundsätzlicher Einsatz nicht empfohlen wird [van der Heijde et al. 2017]. Sulfasalazin und eventuell auch Methotrexat können allerdings eingesetzt werden, um die peripheren arthritischen Symptome einer SpA-Erkrankung zu lindern [van der Heijde et al. 2017]. Für den Phosphodiesterase-4-Inhibitor Apremilast konnte keine Wirksamkeit festgestellt werden, während der JAK-Inhibitor Tofacitinib bei einigen Outcome-Parametern, aber nicht bei allen, besser als Placebo abgeschnitten hat [Toussirot 2017]. Der JAK-1-selektive Inhibitor Filgotinib war Placebo in einer kürzlichen Studie überlegen bei Patienten mit aktiver AS [van der Heijde et al. 2018]. Für die JAK-Inhibitoren bleiben daher weitere Ergebnisse abzuwarten.

Der Einsatz oraler Glukokortikoide bei der axSpA wurde bisher nur in einer kleineren Placebo-kontrollierten Studie untersucht [Haibel et al. 2014]. Allerdings scheinen nur höhere tägliche Prednisolon-Dosen wirksam zu sein, die nicht über einen längeren Zeitraum gegeben werden können. Für die intravenöse Anwendung von



Methylprednisolon liegen einige positive Fallberichte vor, aufgrund der mangelhaften Studienlage besteht aber keine Empfehlung für den Einsatz dieser Therapieform bei der axSpA [van der Heijde et al. 2017]. Intravenös zu verabreichende Bisphosphonate können aufgrund der Tatsache, dass sie nach der Infusion transiente

Gelenk- und Muskelschmerzen auslösen, nur begrenzt in doppelblinden Studien untersucht werden. Offene Studien zu ihrer Wirksamkeit zeigen keinen überzeugenden Effekt bei der Behandlung der axSpA [Haibel et al. 2003, Santra et al. 2010].

## 5. Fazit

Eine frühe Diagnose der axialen Spondyloarthritis, deren röntgenologisch nachweisbare Form als AS oder Morbus Bechterew bezeichnet wird, ist essenziell für eine frühe und effektive Therapie dieser rheumatischen Erkrankung. Bei einem chronischen Rückenschmerz sollte daher unbedingt das Vorliegen der Symptome für den entzündlichen Rückenschmerz abgeklärt werden. Gemäß der ASAS/EULAR-Empfehlungen stellen NSAR die Basis einer medikamentösen Therapie dar. Bei fehlender Wirksamkeit der NSAR nach zwei Therapiezyklen oder erheblichen Nebenwirkungen sollte eine Therapie mit Biologika initiiert werden und ein kundiger Rheumatologe hinzugezogen werden. Biologika greifen

gezielt in die Entzündungsreaktion ein und können so eine deutliche Verbesserung der Krankheitssymptome erzielen. Besonders durch den frühen Einsatz von Biologika lässt sich bei einer Mehrheit der Patienten eine klinische Remission erreichen. Auch gibt es Hinweise darauf, dass Biologika eine radiologische Progression vermindern und so dem Patienten einen Erhalt von Mobilität und Lebensqualität ermöglichen können. Zukünftige Studien sollen die Rolle der verschiedenen Biologika in der Therapiestrategie zur Behandlung von axSpA, den Einfluss auf die radiologische Progression, die Auswirkungen auf periphere Manifestationen sowie auf die nr-axSpA klären.

## 6. Literatur

- Aikawa NE, Rosa DT, Del Negro GM, et al. Systemic and localized infection by *Candida* species in patients with rheumatic diseases receiving anti-TNF therapy. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2016;56(6):478–82
- Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1876–86
- Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373(26):2534–48
- Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, et al. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: differences between genders and appearance of characteristic radiographic features. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13(5):383–7
- Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, et al. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33(9):1805–12
- Bolten W, Krüger K and Reiter S. Nichtsteroidale Antirheumatika, aktualisierte Empfehlungen zur Verordnung. 2009. [https://dgrh.de/dam/jcr:4a4ce23b-d97e-4395-b091-6368d9e8c7d4/Nichtsteroidale\\_Antirheumatika\\_2009\\_final.pdf](https://dgrh.de/dam/jcr:4a4ce23b-d97e-4395-b091-6368d9e8c7d4/Nichtsteroidale_Antirheumatika_2009_final.pdf), abgerufen am 16.11.2017
- Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):1070–7
- 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(4):499–505
- Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41(1):58–67
- Chiochanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B, et al. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2011;63(8):2215–25
- D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2011;70(8):1433–40
- Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008. 10.1002/14651858.CD002822.pub3(1):Cd002822
- Devauchelle-Pensec V, D'Agostino MA, Marion J, et al. Computed tomography scanning facilitates the diagnosis of sacroiliitis in patients with suspected spondylarthritides: results of a prospective multicenter French cohort study. *Arthritis Rheum* 2012;64(5):1412–9
- Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(8):2091–102
- Fouque-Aubert A, Jette-Paulin L, Combescure C, et al. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1756–61
- Gemignani G, Olivieri I, Ruju G, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation in ankylosing spondylitis: a double-blind study. *Arthritis Rheum* 1991;34(6):788–9
- Haibel H, Brandt J, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(8):1018–20
- Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):243–6
- Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65(10):2645–54
- Heldmann F, Dybowski F, Saracbası-Zender E, et al. Update on biologic therapy in the management of axial spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(5):325–31
- Heuft-Dorenbosch L, Vosse D, Landewe R, et al. Measurement of spinal mobility in ankylosing spondylitis: comparison of occiput-to-wall and tragus-to-wall distance. *J Rheumatol* 2004;31(9):1779–84
- Kiltz U, Braun J, Mau W, et al. Langfassung zur S3-Leitlinie: Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen 2013. [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-003l\\_S3\\_Axiale\\_Spondyloarthritis\\_Morbus\\_Bechterew\\_2013-11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-003l_S3_Axiale_Spondyloarthritis_Morbus_Bechterew_2013-11.pdf), abgerufen am: 16.11.2017
- Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann Rheum Dis* 2015;74(5):830–5
- 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):1958–63
- Landewe 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* 2014;73(1):39–47
- Landewe R, Dougados M, Mielants H, et al. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):863–7
- Maas F, Arends S, Wink FR, et al. Ankylosing spondylitis patients at risk of poor radiographic outcome show diminishing spinal radiographic progression during long-term treatment with TNF-alpha inhibitors. *PLoS One* 2017;12(6):e0177231
- Machado P, Landewe R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):47–53
- Maksymowych WP, Wichuk S, Chiochanwisawakit P, et al. Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(11):2958–67
- 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):1327–39
- McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015. 10.1016/s0140-6736(15)61134-5
- Paternann J, Ehlebracht-König I, Lind-Albrecht G, et al. EULAR-Empfehlungen für die Schulung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen. *Z Rheumatol* 2016;75(2):187–99
- Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64(5):1388–98
- Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, et al. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the German SPONDYLOARTRITIS Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2016;75(12):2114–8
- Poddubnyy D and Rudwaleit M. Adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis - a five-year update. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(11):1599–611
- Poddubnyy D and Sieper J. Mechanism of new bone formation in axial spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2017a;19(9):55
- Poddubnyy D and Sieper J. What is the best treatment target in axial spondyloarthritis: tumour necrosis factor alpha, interleukin 17, or both? *Rheumatology (Oxford)* 2017b. 10.1093/rheumatology/kex361
- Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009a;60(3):717–27
- Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, 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* 2009b;68(10):1520–7

- Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1000–8
- 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(2):569–78
- Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, et al. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther* 2010;12(3):R117
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):535–43
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):25–31
- 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* 2009c;68(6):777–83
- Samborski W, Sobieska M, Mackiewicz T, et al. Can thermal therapy of ankylosing spondylitis induce an activation of the disease?. *Z Rheumatol* 1992;51(3):127–31
- Santra G, Sarkar RN, Phaujdar S, et al. Assessment of the efficacy of pamidronate in ankylosing spondylitis: an open prospective trial. *Singapore Med J* 2010;51(11):883–7
- Sieper J. Can structural damage be prevented in ankylosing spondylitis? *Curr Opin Rheumatol* 2009;21(4):335–9
- Sieper J. Developments in therapies for spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(5):280–7
- Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis* 2015a. 10.1136/annrheumdis-2015-207897
- Sieper J and Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(5):282–95
- Sieper J and Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017;390(10089):73–84
- Sieper J and van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 2013;65(3):543–51
- Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015b;67(10):2702–12
- Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):815–22
- Smith JA and Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(2):231–41
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):960–77
- Song IH, Brandt H, Rudwaleit M, et al. Limited diagnostic value of unilateral sacroiliitis in scintigraphy in assessing axial spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2010;37(6):1200–2
- Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis* 2011;70(7):1257–63
- Sudre A, Figueredo IT, Lukas C, et al. On the impact of a dedicated educational program for ankylosing spondylitis: effect on patient satisfaction, disease knowledge and spinal mobility, a pilot study. *Joint Bone Spine* 2012;79(1):99–100
- Toussiro E. Biologics in spondyloarthritis: TNFalpha inhibitors and other agents. *Immunotherapy* 2015;7(6):669–81
- Toussiro E. New treatment options and emerging drugs for axial spondyloarthritis: biological and targeted synthetic agents. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(3):275–82
- Tseng HW, Glant TT, Brown MA, et al. Early anti-inflammatory intervention ameliorates axial disease in the proteoglycan-induced spondylitis mouse model of ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18(1):228
- Unlu E, Pamuk ON, Cakir N. Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy? *J Rheumatol* 2007;34(1):110–6
- van den Berg R, de Hooge M, Rudwaleit M, et al. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort. *Ann Rheum Dis* 2013;72(10):1646–53
- van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1205–15
- van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2018;Oct 22.pii: S0140–6736(18)32463–2
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):978–91
- van der Heijde D, van der Linden S, Dougados M, et al. Ankylosing spondylitis: plenary discussion and results of voting on selection of domains and some specific instruments. *J Rheumatol* 1999;26(4):1003–5
- 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):361–8
- Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1756–65
- Widberg K, Karimi H, Hafstrom I. Self- and manual mobilization improves spine mobility in men with ankylosing spondylitis – a randomized study. *Clin Rehabil* 2009;23(7):599–608
- Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(4):361–70
- Zink A, Braun J, Listing J, et al. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis – results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol* 2000;27(3):613–22
- Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63 Suppl 11:S47–58

## Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie nur jeweils **eine** Antwort an.

### 1) Welche Aussage zur ankylosierenden Spondylitis (AS) ist **richtig**?

- a. Die AS ist auch als Morbus Crohn bekannt.
- b. Die AS wird von anderen Formen der axSpA durch das Vorhandensein struktureller Veränderungen an den Sakroiliakalgelenken, die mittels Röntgenbild erkennbar sind, unterschieden.
- c. Die AS ist ein frühes Krankheitsstadium der axSpA, bei der noch keine knöchernen Veränderungen nachweisbar sind.
- d. AS und nr-axSpA sind als zwei unterschiedliche Krankheitsbilder zu betrachten.
- e. Die Mehrzahl der AS-Patienten sind Frauen.

### 2) Welches der folgenden Merkmale ist **nicht** charakteristisch für den infolge einer axSpA auftretenden chronischen Rückenschmerz?

- a. Beginn vor dem 45. Lebensjahr
- b. Besserung bei Ruhe
- c. Besserung bei Bewegung
- d. Häufiges Aufwachen in der zweiten Nachthälfte
- e. Ausgeprägte Morgensteifigkeit

### 3) Welche Aussage zur radiologischen Progression ist **falsch**?

- a. Die Erkrankung manifestiert sich an der Wirbelsäule besonders im Bereich des thorakolumbalen Übergangs.
- b. Im späteren Verlauf können als Folge der reduzierten Knochendichte Frakturen der Wirbelkörper entstehen.
- c. Die Progressionsrate liegt bei Patienten mit nr-axSpA bei ca. 10 % innerhalb von zwei Jahren.
- d. Etwa 70 % der Patienten entwickeln trotz persistierender Rückenschmerzen keinen Progress in eine AS.
- e. Ein bei Baseline erhöhter CRP-Spiegel ist bei Patienten mit nr-axSpA der stärkste Prädiktor für eine Progression.

### 4) Welche Aussage zu den ASAS-Klassifikationskriterien ist **richtig**?

- a. Die ASAS-Kriterien sind insbesondere für die Klassifikation früher Formen der axSpA geeignet.
- b. In der klinischen Praxis haben die ASAS-Kriterien keinen Nutzen.
- c. Die ASAS-Kriterien für die axSpA sehen vier verschiedene Kriteriensets vor.
- d. Im klinischen Kriterienset stellt ein negativer HLA-B27-Test eine notwendige Bedingung für die Diagnose dar.
- e. Im Sinne der ASAS-Klassifikationskriterien kann eine Sakroiliitis ausschließlich im Röntgenbild nachgewiesen werden.

### 5) Welche Aussage zur körperlichen Untersuchung eines Patienten mit Verdacht auf axSpA ist **falsch**?

- a. Die körperliche Untersuchung sollte genutzt werden, um die Beweglichkeit des Achsenskeletts zu überprüfen.
- b. Die Beweglichkeit der kostosternalen und kostovertebralen Gelenke kann durch eine Untersuchung der Thoraxexkursion festgestellt werden.
- c. Der Grad der Kyphosierung kann durch die Messung des Tragus-Wand- bzw. des Hinterkopf-Wand-Abstands beurteilt werden.
- d. Die Beweglichkeit der Hüftgelenke ist bei der axSpA meist nicht eingeschränkt und kann bei der Untersuchung vernachlässigt werden.
- e. Eine regelmäßige Wiederholung der körperlichen Untersuchung wird angeraten, um den Behandlungserfolg einschätzen zu können.

6) Welche Aussage zu den bildgebenden Verfahren bei axSpA ist **richtig**?

- a. Die Darstellung entzündlicher Veränderungen im Röntgenbild ist für die frühe Diagnose der AS essenziell.
- b. Häufig wird eine AS allein aufgrund von röntgenologisch erfassbaren Veränderungen an der Wirbelsäule diagnostiziert.
- c. Die MRT ist für die Diagnose früher Krankheitsstadien nicht geeignet.
- d. In der MRT kann eine Sakroiliitis typischerweise aufgrund des Vorhandenseins eines periartikulär und subchondral liegenden Knochenmarködems festgestellt werden.
- e. Die Sonographie ist insbesondere für die Untersuchung der Wirbelsäule geeignet.

7) Welche Aussage zur Erfassung der Krankheitsaktivität im Krankheitsverlauf ist **richtig**?

- a. Die meisten klinischen Indizes zur Erfassung des Krankheitsverlaufs stützen sich in erster Linie auf Laboruntersuchungen.
- b. Der ASAS-Index dient der Beurteilung der Lebensqualität.
- c. Der ASDAS erfasst neben Patientenangaben auch CRP im Serum bzw. die BSG.
- d. Eine Reduktion des ASDAS von 0,5 Punkten wird als klinisch relevant erachtet.
- e. Der BAS-G dient der Beurteilung der Wirbelsäulenbeweglichkeit.

8) Welche Aussage zur nicht-medikamentösen Therapie der axSpA ist **falsch**?

- a. Die körperliche Funktionsfähigkeit kann insbesondere durch bewegungs- und physiotherapeutische Maßnahmen erhalten werden.
- b. Eigenübungsprogramme sind ausreichend.
- c. Angeleitete Therapieformen können sowohl im Trockenen als auch im Wasser stattfinden.
- d. Eine Ergotherapie kann den Patienten helfen, ihren Alltag schmerzfreier zu gestalten.
- e. Bei einer manuellen Therapie sollten keinesfalls Manipulationen an der Wirbelsäule vorgenommen werden.

9) Welche Aussage zur Behandlung der axSpA mit NSAR ist **richtig**?

- a. Die einzige Wirkung der NSAR besteht in der Schmerzlinderung.
- b. Die Besserungen, die mit NSAR erzielt werden können, sind auf den Rücken beschränkt.
- c. Das Sicherheitsprofil der NSAR ist unproblematisch und erfordert keine gesteigerte Aufmerksamkeit durch den Arzt.
- d. Eine Umstellung auf ein anderes NSAR sollte bereits erwogen werden, wenn nach einer Woche unter NSAR-Behandlung keine Besserung eingetreten ist.
- e. Ist nach zwei bis vier Wochen Behandlung mit dem zweiten NSAR weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität zu verzeichnen, sollte gemäß der ASAS/EULAR-Richtlinien eine Therapie mit Biologika erwogen werden.

10) Welche Aussage zur Behandlung mit Biologika ist **falsch**?

- a. Zur Behandlung einer AS stehen IL-17A-Antikörper und TNF $\alpha$ -Antagonisten zur Verfügung.
- b. Eine Langzeitbehandlung mit TNF $\alpha$ -Antagonisten scheint die radiologische Progression bei einer AS positiv zu beeinflussen.
- c. Die Ansprechraten gegenüber einer Therapie mit TNF $\alpha$ -Antagonisten sind bei TNF $\alpha$ -Antagonist-naiven Patienten höher als bei nicht-naiven Patienten.
- d. Eine Therapie mit Secukinumab scheint mit einer nur geringen radiologischen Progression assoziiert zu sein.
- e. Schwerwiegende Infektionen treten bei einer Therapie mit Secukinumab und TNF $\alpha$ -Inhibitoren sehr häufig auf.



## **Impressum**

### **Autor:**

Prof. Dr. Joachim Sieper  
Charité Universitätsmedizin Berlin, Rheumatologie

### **Redaktion:**

Dr. Martina Reitz  
KW medipoint, Bonn

### **Layout:**

Hannah Honnef  
KW medipoint, Bonn

### **Veranstalter:**

CME medipoint, Neusäß  
[www.cme-medipoint.de](http://www.cme-medipoint.de)

Mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH.  
Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung.

