Axiale Spondyloarthritis und Psoriasisarthritis

Aktuelle Ergebnisse und Einschätzungen

Die axiale Spondyloarthritis (axSpA) ist eine chronisch rheumatische Erkrankung, die durch entzündlichen Rückenschmerz und verschiedene andere Krankheitsmanifestationen und Komorbiditäten gekennzeichnet ist [1]. Die ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) 2009 Klassifikationskriterien [2] unterscheiden zwischen der klassischen ankylosierenden Spondylitis (AS), heute eher radiologische axSpA (r-axSpA) genannt, und der nicht-radiologischen axSpA (nr-axSpA) auf der mehr oder weniger arbiträr festgelegten Grundlage des Vorhandenseins oder Fehlens definitiver radiologischer Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken (SIG).

Klinisch wichtig für die Beurteilung von Patienten mit axSpA ist, dass Rückenschmerzen auch durchaus andere Gründe als Entzündungen oder Knochenneubildung im Achsenskelett haben können [3]. Es gibt mehrere wichtige Differenzialdiagnosen wie die Osteitis condensans und die diffuse idiopathische skelettale Hyperostose (DISH).

Die Psoriasisarthritis (PsA) wird heute meist zur Gruppe der Spondyloarthritis (SpA) hinzugezählt, obwohl nur ein Teil der Patienten eine Achsenskelettbeteiligung hat und obwohl viele Patienten sich mit einem Bild präsentieren, das eher einer rheumatoiden Arthritis oder auch einer erosiven Fingergelenkpolyarthrose ähnelt. Nichtsdestoweniger haben im klinischen Alltag die meisten Patienten initial eine Oligoarthritis. In klinischen Studien werden dagegen meist Patienten mit Polyarthritiden eingeschlossen.

In einer kürzlich publizierten Übersicht [4] wurde ein Überblick über

aktuelle Veröffentlichungen zur Leistungsfähigkeit bildgebender Verfahren bei SpA gegeben, wie z.B. der konventionellen Radiographie, der Magnetresonanztomographie (MRT), der Computertomographie (CT) und der Dual-Energy-Röntgenabsorptionsmessung (DXA) einschließlich des „trabecular bone score“ (TBS). Die Bildgebung bei den SpA ist auch eines der Themen dieses Sonderhefts (s. auch unten).

Pathogenetisch spielen bei den SpA mechanische Faktoren wahrscheinlich zumindest initial eine wichtige Rolle, während für die Persistenz und Chronizität wahrscheinlich eine bestimmte genetische Prädisposition wie durch HLA-B27 in Kombination mit einer T-Zell-Aktivierung entscheidend ist [5, 6]. Darüber hinaus spielen Zytokine wie TNF(Tumor-Nekrose-Faktor)- α , IL(Interleukin)-17 und IL-23 eine wichtige Rolle. In diesem Zusammenhang sind natürlich die Ergebnisse der Studien mit Antikörpern gegen diese Botenstoffe interessant. Dies wird in 2 Beiträgen zu axSpA und PsA intensiv beleuchtet.

» Zytokine wie TNF- α , IL-17 und IL-23 spielen eine wichtige Rolle

Dabei wird auch erklärt, warum die wichtigsten Ergebnisse hinsichtlich der noch immer unzureichend geklärten Pathogenese der SpA aus den klinischen Studien der letzten Jahre kamen. Hinsichtlich der Rolle von TNF- α gibt es diesbezüglich wenig Zweifel [7, 8]. Zuletzt hat sich auch die Situation hinsichtlich der Indikation von Anti-TNF-Therapien bei Patienten

mit der Indikation aktive nr-axSpA weiter geklärt, nachdem die FDA (Food and Drug Administration) auf randomisierten kontrollierten Studien über 52 Wochen bestanden hatte [9–11]. So zeigte sich, dass die nr-axSpA in den meisten Fällen keinen selbstlimitierenden Verlauf hat, dass eine kontinuierliche Therapie überlegen ist und dass fast die Hälfte der Patienten nach einem halben Jahr immer noch ein gutes Ergebnis aufweist, nachdem ein halbes Jahr mit Anti-TNF behandelt und dann abgesetzt wurde [9–11].

Obwohl es Hinweise auf eine Rolle von IL-23 in einem SpA-ähnlichen Tiermodell [12] und auch auf klinische Wirksamkeit in vielen Psoriasis- und PsA-Studien und zunächst auch in einer offenen Pilotstudie mit AS-Patienten [13] gegeben hatte, haben dann aber randomisierte kontrollierte Studien ziemlich eindeutig gezeigt, dass weder monoklonale Antikörper, die gegen die p40-Untereinheit von IL-23 und IL-12 gerichtet sind (Ustekinumab [14]), noch solche, die die p19-Untereinheit des Zytokins erkennen (Risankizumab [15]), bei Patienten mit axSpA wirksam sind – zumindest nicht in den untersuchten Dosierungen. Diese Daten stellen auch die Ergebnisse früherer Studien infrage, in der eine Wirkung von Ustekinumab auf Rückenschmerzen durch mögliche Spondylitis [16] bzw. ein besserer Effekt der IL-23- gegenüber der TNF-Inhibition bei Enthesitis berichtet wurde [17]. Ustekinumab wurde kürzlich auch für die Indikation Colitis ulcerosa zugelassen – mit deutlich höherer Anfangsdosierung.

Obwohl IL-23 und IL-17 physiologisch im gleichen Wirkungspfad gesehen werden, ist die Situation hinsichtlich der

Blockade von IL-17 sehr verschieden. Secukinumab und Ixekizumab sind ebenfalls bei Psoriasis und PsA, aber auch bei axSpA wirksam [18–21], nicht aber bei Morbus Crohn.

Der klinische Einsatz von JAK(Janus-kinase)-Inhibitoren bei axSpA hat bereits erste erfolgreiche Ergebnisse erbracht, dies muss aber noch weiter untersucht werden [22, 23].

Die aktuelle Zulassung für r-axSpA und nr-axSpA ist bekanntermaßen unterschiedlich, was den Nachweis von „objektiver Evidenz“ für Entzündung betrifft: Entweder ein erhöhtes CRP (C-reaktives Protein) oder eine positive MRT müssen bei der Indikation nr-axSpA vorliegen. Während es wenig Zweifel gibt, dass beide Parameter ein gutes Ergebnis der Biologikabehandlung vorhersagen, ist für die TNF-Inhibitoren weniger klar, inwieweit Patienten mit normalem CRP auch gut ansprechen. In einer gepoolten Analyse wurde kürzlich geklärt, dass r-axSpA-Patienten mit normalem CRP ebenfalls auf Secukinumab ansprechen, wenn auch etwas weniger deutlich als bei erhöhtem CRP [24]. Interessant in diesem Zusammenhang ist der Nachweis, dass offenbar die Hälfte der axSpA-Patienten mit normalem CRP bei Folgeuntersuchungen erhöhte Werte aufweist [25].

Die Röntgenprogression wird bei Patienten mit axSpA mit dem mSASSS (Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) gemessen, der nur eine begrenzte Sensitivität gegenüber Veränderung hat und die Brustwirbelsäule, wo sich die meiste Entzündung abspielt, nicht berücksichtigt. Hierzu gibt es erste vielversprechende Ergebnisse mit Low-dose-CT. Nichtsdestoweniger wird auch mit dem mSASSS zunehmend klarer, dass die kontinuierliche Entzündungshemmung mit TNF-Blockern sich auch auf die Röntgenprogression auswirkt. Das zeigte sich in einer retrospektiven Studie [26] und prospektiv, indem die Röntgenprogression in den Jahren 3 und 4 im Vergleich zu den Jahren 1 und 2 unter TNF-Inhibition abnahm [27]. Unter IL-17-Blockade waren positive Tendenzen im Sinne einer niedrigen Progressionsrate erkennbar [28, 29]. Weitere Erkenntnisse wird hier die SURPASS-Studie bringen, in der

Secukinumab und Adalimumab direkt head-to-head verglichen werden.

Abschließend sei erwähnt, dass die Veröffentlichung der ersten Qualitätsstandards für axSpA auch international als großer Erfolg und Fortschritt für das Management von betroffenen Patienten angesehen wird [30].

Das hier vorgelegte Themenheft fasst die aktuelle Evidenz auf verschiedenen Ebenen sehr gut zusammen, und ich danke allen Autoren für ihren Einsatz und ihre wertvollen Beiträge.

Prof. Dr. J. Braun

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. Braun

Rheumazentrum Ruhrgebiet, Marienhospital Herne, Ruhr Universität Bochum
Claudiusstr. 45, 44649 Herne, Deutschland
juergen.braun@elisabethgruppe.de

Interessenkonflikt. J. Braun gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Sieper J, Poddubny D (2017) Axial spondyloarthritis. *Lancet* 390:73
2. Rudwaleit M et al (2009) *Ann Rheum Dis* 68:777–783
3. Kiltz U et al (2017) Causes of pain in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 35(Suppl 107):S102–S107
4. Braun J et al (2018) Imaging of axial spondyloarthritis. New aspects and differential diagnoses. *Clin Exp Rheumatol* 36(Suppl 114):35–42
5. Braun J, Baraliakos X (2019) Active and chronic sacroiliitis, spondylitis and enthesitis, how specific are imaging findings for axial spondyloarthritis? *Rheumatology* 58(8):1321–1324. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key37>
6. Baraliakos X, Kiltz U, Appel H, Dybowski F, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, Krause D, Saracbas E, Schmitz-Bortz E, Rahmeh F, Braun J (2017) Chronic but not inflammatory changes at the Achilles' tendon differentiate patients with peripheral spondyloarthritis from other diagnoses—Results from a prospective clinical trial. *RMD Open* 3(2):e541
7. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J (1995) Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 38(4):499–505
8. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sörensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J (2002) Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 359(9313):1187–1193
9. Landewé R, Sieper J, Mease P, Inman RD, Lambert RG, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Magrey M, Kiltz U, Wang X, Li M, Zhong S, Mostafa NM, Lertratanakul A, Pangan AL, Anderson JK (2018) Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet* 392(10142):134–144
10. Deodhar A, Gensler LS, Kay J, Maksymowych WP, Haroon N, Landewé R, Rudwaleit M, Hall S, Bauer L, Hoepken B, de Peyrecave N, Kilgallen B, van der Heijde D (2019) A fifty-two-week, randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol in nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 71(7):1101–1111
11. Braun J (2018) Discontinuing tumour necrosis factor inhibitors in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Lancet* 392(10142):98–100
12. Sherlock JP et al (2012) *Nat Med* 18(7):1069–1076
13. Poddubny D et al (2014) *Ann Rheum Dis* 73(5):817–823
14. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y et al (2019) Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 71(2):258–270. <https://doi.org/10.1002/art.40728>
15. Baeten D et al (2018) *Ann Rheum Dis* 77(9):1295–1302
16. Kavanaugh A et al (2016) *Ann Rheum Dis* 75(11):1984–1988
17. Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, Finzel S, Kampylafka E, Kleyer A et al (2019) Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum* 48(4):632–637. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.05.011>
18. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, Deodhar A, Porter B, Martin R, Andersson M, Mpofu S, Richards HB, MEASURE 1 Study Group, MEASURE 2 Study Group (2015) Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 373(26):2534–2548
19. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, Pricop L, Andersson M, Readie A, Porter B (2017) Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther* 19(1):285
20. van der Heijde D, Cheng-Chung WJ, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, Van den Bosch F, Sieper J, Tomita T, Landewé R, Zhao F, Krishnan E, Adams DH, Pangallo B, Carlier H, COAST-V study group (2018) Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet* 392(10163):2441–2451
21. Deodhar A, Poddubny D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespessailles E, Rahman P, Järvinen P,

Hier steht eine Anzeige.

Deutsche Gesellschaft
für Rheumatologie e.V.

CALL FOR ABSTRACTS Deutscher Rheumatologie- kongress 2020

„Der besondere Fall“

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir alle betreuen Patienten, deren Diagnose oder Verlauf durch ihre Seltenheit, die besondere Präsentation des Krankheitsfalles, ihren überraschenden Ausgang oder ihre innovative Therapieform besticht. Dieser Tatsache Rechnung tragend, will das Programmkomitee der DGRh für den kommenden Kongress in München das Forum „Der besondere Fall“ fortführen, das in den letzten Jahren großen Anklang gefunden hat.

Hiermit laden wir Sie ein, uns Ihre außergewöhnlichen Fälle in Abstract-Form zu beschreiben und einzureichen. Die Abstracts sollten gegliedert sein in:

Die Abstracts sollten gegliedert sein in:

1. Vorgeschichte
2. Leitsymptome bei Krankheitsmanifestation
3. Diagnostik
4. Therapie
5. weiterer Verlauf

Im Titel soll die letztendliche Diagnose nicht genannt sein, um die Spannung zu erhalten.

Die Fälle können im Rahmen des Abstract-Verfahrens der DGRh bis **31.3.2020** online eingereicht werden.

Wir sind gespannt auf Ihre Beiträge und freuen uns auf eine neue und interessante Session in München!

Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops
DGRh-Kongresspräsident 2020

Dr. Martin Arbogast
DGORh-Kongresspräsident 2020

- Sanchez-Burson J, Gaffney K, Lee EB, Krishnan E, Santisteban S, Li X, Zhao F, Carlier H, Reveille JD, COAST-W Study Group. (2019) Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 71(4):599–611
22. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendriks T, Li D, Menon S, Kanik KS (2017) Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 76(8):1340–1347
23. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, Maksymowych WP, Tseluyko V, Nadashkevich O, Abi-Saab W, Tasset C, Meuleners L, Besuyen R, Hendriks T, Mozaffarian N, Liu K, Greer JM, Deodhar A, Landewé R (2018) 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* 392(10162):2378–2387
24. Braun J, Deodhar A, Landewé R, Baraliakos X, Miceli-Richard C, Sieper J, Quebe-Fehling E, Martin R, Porter B, Gandhi KK, van der Heijde D, MEASURE 1 study group, MEASURE 2 study group (2018) Impact of baseline C-reactive protein levels on the response to secukinumab in ankylosing spondylitis: 3-year pooled data from two phase III studies. *RMD Open* 4(2):e749
25. Landewé R, Nurminen T, Davies O, Baeten D (2018) A single determination of C-reactive protein does not suffice to declare a patient with a diagnosis of axial spondyloarthritis 'CRP-negative'. *Arthritis Res Ther* 20(1):209
26. van der Heijde D, Baraliakos X, Hermann KA, Landewé RBM, Machado PM, Maksymowych WP, Davies OR, de Peyrecave N, Hoepken B, Bauer L, Nurminen T, Braun J (2018) Limited radiographic progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4-year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis* 77(5):699–705
27. Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, de Hooge M, Micheroli R, Exer P, Kissling RO, Tamborini G, Wildi LM, Nissen MJ, Zufferey P, Bernhard J, Weber U, Landewé RBM, van der Heijde D, Ciurea A, Rheumatologists of the Swiss Clinical Quality Management Program (2018) TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis* 77(1):63–69
28. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, Readie A, Martin R, Mpofu S, Richards HB, MEASURE 1 study group (2017) 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* 76(6):1070–1077
29. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, Tallozy Z, Porter B (2018) Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key375>
30. Kiltz U, Landewé RBM, van der Heijde D, Rudwaleit M, Weisman MH, Akkoc N, Boonen A, Brandt J, Carron P, Dougados M, Gossec L,

Jongkees M, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Niederman K, Sampaio-Barros PD, Slobodin G, Van den Bosch FE, van Tubergen A, van Weely S, Wiek D, Braun J (2019) Development of ASAS quality standards to improve the quality of health and care services for patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216034>