

Management – medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie der axialen Spondyloarthritis

Management: Medical and Non-medical Therapy of Axial Spondyloarthritis

Autoren

Joachim Sieper¹, Jürgen Braun^{2, 3}

Institute

- 1 Rheumatology, Charite Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin
- 2 Rheumatologie, Rheumazentrum Ruhrgebiet Sankt Josefs-Krankenhaus, Herne
- 3 Medizinische Fakultät, Ruhr-Universität Bochum, Bochum

Schlüsselwörter

axiale Spondyloarthritis, Therapie, Biologika, Prädiktoren für Therapieansprechen

Key words

axial spondyloarthritis, treatment, biologics, predictors of treatment response

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1004-3306>

Akt Rheumatol 2019; 44: 345–351

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Prof. Joachim Sieper

Med. Klinik I, Rheumatologie

Charité, Campus Benjamin Franklin

Hindenburgdamm 30

12200 Berlin

Tel.: +49/30/84454 507, Fax: +49/30/84454 582

joachim.sieper@charite.de

ZUSAMMENFASSUNG

Der Begriff axiale Spondyloarthritis umfasst sowohl Patienten mit schon vorhandenen Röntgenveränderungen in den Sakro-

liakalgelenken oder der Wirbelsäule als auch Patienten in der früheren rein entzündlichen Phase ohne strukturelle Knochenveränderungen. Die Grundlagen der Therapie sind physikalische Therapie und nicht-steroidale Antirheumatika, konventionelle DMARDs spielen im therapeutischen Vorgehen keine Rolle. Die klinische Krankheitsaktivität wird gemessen mit zusammengesetzten Scores, dem BASDAI und dem ASDAS, wobei letzterer außer ‚patient reported outcome‘ – Parametern auch das CRP enthält. Sind Patienten weiterhin aktiv trotz konventioneller Therapie, kommen Biologika zum Einsatz, TNF-Blocker oder IL-17-Inhibitoren. Im Gegensatz zu anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen haben sich andere bisher getestete Biologika als ineffektiv erwiesen, JAK-Inhibitoren könnten eine weitere Therapiemöglichkeit für die Zukunft darstellen. Zur Zeit lässt sich nicht voraussagen, welche axSpA Patienten auf welches Biologikum besser ansprechen.

ABSTRACT

The term axial spondyloarthritis covers both patients with X-ray changes in the sacroiliac joints or spine and patients in the earlier, purely inflammatory stage without structural changes in the bone. Treatment is based on physical therapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs, while conventional DMARDs are not effective for axial manifestations. Clinical disease activity is measured by composite scores such as the BASDAI and the ASDAS, the latter containing the CRP level in addition to patient-reported outcome parameters. If patients are still active despite conventional therapy, there is an indication for biologics such as TNF blockers or IL-17 inhibitors. In contrast to other chronic inflammatory diseases, other tested biologics are ineffective for axial spondyloarthritis. JAK inhibitors might be another treatment option for the future. Currently it is not possible to predict which patient responds to which biologic.

Einleitung

Bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) stehen Rückenschmerzen als Folge von Entzündungen im Achsen skelett im Vordergrund. Diese Beschwerden gehen mit Steifigkeit, typischerweise vor allem Morgensteifigkeit, mit Besserung bei Bewegung und

nicht in Ruhe einher. Bei einem Teil der Patienten kommen periphere rheumatische Manifestationen in Form einer Arthritis vor – prädominant asymmetrisch und mit Bevorzugung der unteren Extremitäten, auch Enthesitis und Daktylitis können auftreten. Die Assoziation mit Uveitis anterior, Psoriasis und/oder einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung ist schon lange bekannt – alles As-

pekte, die bei Therapieentscheidungen berücksichtigt werden müssen.

Die Erstmanifestation der Erkrankung tritt in der Regel bei Patienten jünger als 45, bei schwereren Verläufen jünger als 30 Jahre auf. Männer sind etwas häufiger betroffen – insbesondere wenn strukturelle Veränderungen in den Sakroiliakal (SI)-Gelenken oder der Wirbelsäule schon früh aufgetreten sind, und > 80 % der Patienten sind HLA B27 positiv [1].

Der Terminus axSpA umfasst Patienten mit bereits vorhandenen röntgenologisch sichtbaren strukturellen Veränderungen in den SI-Gelenken (röntgenologische (r) axSpA (so gut wie synonym mit ‚ankylosierende Spondylitis (AS)), aber auch Patienten ohne solche Veränderungen, aber mit klinischer (entzündlicher Rückenschmerz) oder MRT-Evidenz für Entzündung in den SI-Gelenken [2]. Die ASAS-Klassifikationskriterien für axSpA sind ein wichtiger Schritt für das bessere Verständnis dieser häufigen Erkrankung [3]. Neue Therapieempfehlungen wurden kürzlich für die Gesamtgruppe der axSpA von ASAS/EULAR publiziert [4].

Nicht-medikamentöse Therapie

Nicht-medikamentöse Therapien in Form von vermehrter und/oder gezielter körperlicher Betätigung – mit und ohne Anleitung – Patientenschulung sollten immer Teil von Behandlungskonzepten sein. Im 2016-Update der ASAS/EULAR Empfehlungen wird betont, dass Patienten zu regelmäßigen körperlichen Aktivitäten aufgefordert und die Indikation für Krankengymnastik geprüft werden sollte [4]. Rauchen sollte grundsätzlich immer vermieden werden, da der Einfluss auf Krankheitsmanifestation und Progress der Erkrankung inzwischen als weitgehend gesichert anzusehen ist [4]. In den kürzlich publizierten EULAR-Empfehlungen wurde die Bedeutung von regelmäßiger körperlicher Aktivität als integraler Bestandteil des Managements von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen hervorgehoben [4]. Während körperliche Betätigung mit durchaus gutem Effekt auf Schmerzen, Steifigkeit und Funktion früher die einzige Therapieoption war, kommt der physikalischen Therapie heute bei der zunehmend verfügbaren, z. T. äußerst effektiven medikamentösen Behandlungsoptionen, eine eher zunehmende Rolle zu – insbesondere im Hinblick auf die Wiederherstellung von eingeschränkten körperlichen Funktionen und Verbesserung der Mobilität.

Nicht-steroidale Antirheumatika

NSAR sind in der Behandlung von Patienten mit axSpA, die eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, das Mittel der ersten Wahl. Für die AS liegt klare Evidenz vor, dass NSAR sowohl bei kurzfristiger als auch bei längerer Behandlungsdauer hinsichtlich der Linderung von Schmerzen und Steifigkeit an der Wirbelsäule und an peripheren Gelenken wirksam sind [4]. In Studien zeigte sich auf Gruppenebene eine etwas bessere Wirksamkeit bei Gebrauch von höheren Dosen [5]. Deshalb wird auch empfohlen, NSAR zwar beschwerdeorientiert, aber bis zur Maximaldosis einzusetzen [4]. Die gute Wirksamkeit der NSAR beruht auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese und auf einem Gruppeneffekt. Klare Hinweise für die Über- oder Unterlegenheit einzelner Substanzen gibt es nicht. In älteren Untersuchungen von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen gaben bis zu 80 % der AS-Patienten an, dass sich die Beschwerden gut oder sehr gut gebessert hätten, während dies bei

nur ca. 20 % der Patienten mit Rückenschmerzen anderer Ursache der Fall war [6]. In älteren Studien erreichten etwa 15 % der AS-Patienten mit lange bestehender Erkrankung eine partielle klinische Remission (nach den ASAS-Kriterien). Bei Patienten mit früher axSpA (Krankheitsdauer < 3 Jahre) wurde eine partielle Remission dagegen bei mehr als 30 % erreicht [7] – was die Notwendigkeit einer frühen Diagnosestellung unterstreicht. Ein Teil der Patienten verträgt die NSAR-Therapie nicht. Hierbei können gastrointestinale, kardiovaskuläre und renale unerwünschte Wirkungen eine Rolle spielen (s.u.).

Ob ein Patient mit axSpA auf eine NSAR-Therapie anspricht oder nicht, kann in der Regel nach spätestens 2 Wochen entschieden werden [4]. Nichtsdestoweniger ist aber zu berücksichtigen, dass über einen Zeitraum von bis zu 20 Wochen noch eine Zunahme der Effektivität auftreten kann [7]. Entsprechend den ASAS/EULAR Empfehlungen sollte ein axSpA-Patient mit mindestens 2 NSAR über insgesamt 4 Wochen behandelt worden sein, bevor über fehlende Wirksamkeit einer NSAR-Therapie entschieden werden kann. Das erklärte Ziel der Therapie ist Remission, was v. a. eine weitgehende Beschwerdefreiheit des Patienten bedeutet. Dies kann auch eine NSAR-Langzeittherapie bedeuten, falls die Krankheitsaktivität dies erforderlich macht. Aber auch die Möglichkeit einer Dosisreduktion sollte im Therapieverlauf immer wieder überprüft werden. Zur Zeit ist noch nicht abschließend geklärt, ob die NSAR auch einen möglicherweise krankheitsmodifizierenden Effekt haben, d. h. die röntgenologische Progression hemmen. Dies bedeutet ja vor allem eine Hemmung der Syndesmophytenbildung in der Wirbelsäule. Dies wird in einem weiteren Artikel in diesem Heft ausführlicher dargestellt und diskutiert (s. Poddubnyy).

Die Studienlage hinsichtlich der Sicherheit von NSAR bei Patienten mit axSpA ist insgesamt spärlich. Die meisten Daten zu NSAR liegen bei älteren Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis vor [8]. In einem kürzlichen Cochrane Review zu NSAR bei axSpA wurde dargestellt, dass sowohl die Anzahl aller unerwünschter Wirkungen als auch die der schweren unerwünschten Wirkungen unter NSAR-Therapie erhöht war [9]. Alter und Komorbidität, Dosierung und Dauer der Therapie mit NSAR sollten immer wieder kritisch überprüft werden, niedrigere Dosierungen sind grundsätzlich etwas sicherer. Das Risiko von schweren Nebenwirkungen liegt bei jungen Patienten ohne wesentliche Komorbidität aber im unteren einstelligen Prozentbereich pro Jahr. Es könnte sogar sein, dass der positive Effekt einer NSAR-Therapie auf Entzündung und körperliche Aktivität dem bekannten kardiovaskulären Risiko entgegen wirkt. In 2 Studien [10, 11] ergaben sich in der Tat mögliche positive Wirkungen von NSAR auf die kardiovaskuläre Mortalität von AS-Patienten. Weitere Studien hierzu bleiben jedoch abzuwarten.

Konventionelle synthetische DMARDs

Konventionelle synthetische (ks) DMARDs wie Sulfasalazin, Methotrexat oder Leflunomid haben keinen Effekt auf axiale Symptome und spielen in der Therapie der axSpA keine Rolle [4]. Ältere Studien weisen darauf hin, dass Sulfasalazin bei Vorhandensein einer peripheren Arthritis und nachgewiesener Synovitis versucht werden kann. Andere ks DMARDs wie MTX können für diese Indikation in Analogie zur Psoriasisarthritis erwogen werden, die Datenlage zur Therapie der peripheren SpA ist aber unzureichend [4]. Ks DMARDs spielen für die Therapie einer peripheren Enthesitis ebenfalls keine

Rolle. Die Frage, ob ksDMARD mit einer Biologikatherapie kombiniert werden können, wird in diesem Artikel nochmals weiter unten diskutiert.

Glukokortikoide spielen – im Gegensatz zu anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen – bei vorwiegender Achsenskelettsymptomatik keine wesentliche Rolle in der Therapie der axSpA [4]. Kurzfristige hohe Dosen (50 mg oder > Prednisolon pro Tag) sind zwar effektiv [12], aber wegen der bekannten Nebenwirkungen in der Regel keine wirkliche Option.

Bei Patienten mit symptomatischer peripherer Arthritis oder aber auch florider Sakroiliitis kann eine lokale Injektion mit Glukokortikoiden mittelfristig erfolgreich sein. Während für Patienten mit axSpA kontrollierte Studien für die Injektion in SI-Gelenke vorliegen [13], fehlen solche Studien zur Injektion in periphere Gelenke und Entesen (► **Abb. 1**).

Biologika

Bisher ist eine Effektivität der Therapie von axSpA nur für TNF-Blocker und IL-17-Inhibitoren nachgewiesen, und nur diese Substanzen sind auch zugelassen. Es gibt geringe Unterschiede zwischen nr-axSpA und r-axSpA (AS). Auf Grund der langjährigen Erfahrung mit diesen Substanzen empfehlen die ASAS/EULAR Empfehlungen den Beginn einer Biologikatherapie mit einem TNF-Blocker, gefolgt von IL-17-Inhibitoren [4]. Andere Biologika haben sich – im Unterschied zu einer Reihe anderer chronisch-entzündlicher Erkrankungen - bei axSpA als ineffektiv erwiesen [14]. Erste positive Studienergebnisse liegen für JAK-Inhibitoren vor (s. unten).

Biologika sind für die Therapie der axSpA indiziert, wenn Patienten trotz Therapie mit NSAR eine erhöhte Krankheitsaktivität aufweisen. Hierfür verwendete Scores sind der BASDAI (Patientenangaben zu allgemeiner Müdigkeit, Rückenschmerzen, peripherer Arthritis, peripherer Enthesitis und Morgensteifigkeit) und der ASDAS (Patientenangaben zu Rückenschmerzen, allgemeiner

Krankheitsaktivität, peripherer Arthritis/Enthesitis und Morgensteifigkeit plus CRP-Wert) [4]. Eine erhöhte Krankheitsaktivität und damit die Indikation für eine Biologikatherapie liegt bei einem BASDAI ≥ 4 oder einem ASDAS $\geq 2,1$ vor. Die Effektivität einer solchen Therapie sollte nach 12 Wochen beurteilt werden und ist gegeben, wenn sich der BASDAI um mindestens 2 Punkte oder der ASDAS um mindestens 1,1 Punkte verbessert hat [4]. ASAS hat auch einen Schub („Flare“) der Krankheitsaktivität definiert, der bei einer Verschlechterung des ASDAS um 0,9 Punkte vorliegt [15]. Inwieweit andere cut-offs für die Therapieindikation besser wären, ist unklar, Rheumatologen scheinen aber auch partiell niedrigere Schwellenwerte zu benutzen [16].

TNF-Blocker

TNF-Blocker werden für die Therapie der axSpA seit über 15 Jahren erfolgreich eingesetzt. Auf Grundlage der ASAS-Klassifikationskriterien für axSpA war es dann auch möglich, die Indikation auf Patienten mit nr-axSpA auszuweiten [3]. Wirksamkeit und Sicherheit der TNF-Blocker bei Patienten mit axSpA sind gut belegt. Insgesamt sind 5 TNF-Inhibitoren für die Behandlung der axSpA zugelassen: die 4 monoklonalen Antikörper Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab sowie das lösliche Rezeptorprotein Etanercept [14]. Für Infliximab wurden allerdings keine Zulassungsstudien für die Indikation nr-axSpA durchgeführt. Infliximab ist damit nur für Patienten mit r-axSpA (= AS) zugelassen, obgleich an der Wirksamkeit dieser Substanz auch bei frühen Formen von axSpA kein Zweifel besteht [17]. In den USA ist die Erweiterung der Zulassung der TNF-Blocker von r-axSpA auf die Gesamtgruppe bisher etwas langsamer verlaufen. Gerade ist aber mit Certolizumab dort erstmals ein TNF-Blocker für die Behandlung der nr-axSpA zugelassen worden. Die Zulassung beruht auf einer Studie, in der im Rahmen einer 52-wöchigen Placebophase gezeigt werden konnte, dass bei nr-axSpA Patienten mit hoher Krankheitsaktivität eine

Praktisches Vorgehen	Kommentare
1. korrekte (möglichst frühe) Diagnosestellung	1. Diagnose <ul style="list-style-type: none"> • falsche Diagnose oft Ursache für Therapieversagen • zu späte Diagnose meist schlechteres Ansprechen
2. NSAR-Therapie bei symptomatischen Patienten - falls erforderlich auch kontinuierlich !	2. NSAR-Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Therapie sollte grundsätzlich symptomorientiert sein • zentrales Ziel ist Symptomfreiheit und Remission ! • bei Besserung Versuch der Dosisreduktion
3. systemische Glukokortikoide und konventionelle DMARDs spielen bei vorwiegender Achsenskelettsymptomatik keine Rolle !	3. Glukokortikoide und konventionelle DMARDs <ul style="list-style-type: none"> • Indikation für lokale Glukokortikoidinjektion prüfen • TNF-Blocker müssen nicht mit konventionellen DMARDs kombiniert werden; Unterschied zu peripherer Arthritis!
4. bei Krankheitsaktivität (BASDAI ≥ 4 oder ASDAS $\geq 2,1$) trotz obiger Maßnahmen: Biologikatherapie indiziert: TNF-Blocker oder IL-17-Inhibitoren	4. Biologika-Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Therapieeffekt (Besserung im BASDAI ≥ 2 oder ASDAS $\geq 1,1$), spätestens nach 12 Wochen beurteilen ! • nr-axSpA sollten zusätzlich CRP- oder MRT-positiv sein (Zulassungsstatus !) • IL-17 Inhibitoren zur Zeit noch nicht für nr-axSpA zugelassen ! • bei der Auswahl des Biologikums sollte das Vorliegen extraartikulärer Manifestationen (Uveitis, CED, Psoriasis) und mögliche Nebenwirkungen (Infektionen) mit einbezogen werden
5. körperliche Bewegung	5. körperliche Bewegung <ul style="list-style-type: none"> • sollte Patienten lebenslang begleiten
6. physikalische Therapie	6. physikalische Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Indikation für gezielte Krankengymnastik immer prüfen (Gruppen besser)

► **Abb. 1** Schrittweises Vorgehen bei Therapie der axialen SpA.

deutliche Reduktion (ASDAS major improvement) bei 47,4 % der mit Certolizumab behandelten Patienten, aber nur bei 7 % der mit Placebo behandelten feststellbar war [18]. Bei Patienten mit nr-axSpA muss vor der Verordnung eines TNF-Blockers in den meisten Ländern zusätzlich zum Nachweis erhöhter klinischer Krankheitsaktivität (dokumentiert durch BASDAI ≥ 4 oder ASDAS $\geq 2,1$) und dem Versagen einer vorangegangenen NSAR-Therapie ein objektiver Entzündungsnachweis in Form eines erhöhten C-reaktiven Proteins (CRP) oder einer Magnetresonanztomografie (MRT) mit dem Nachweis eines pathologischen Krankheits-assoziierten Knochenmarködems im Achsenskelett dokumentiert werden [4]. Dieser Nachweis ist, der Zulassung entsprechend, bei Patienten mit r-axSpA nicht erforderlich, obgleich davon auszugehen ist, dass r-axSpA-Patienten mit objektivem Nachweis einer Entzündung auch besser auf eine anti-TNF-Therapie ansprechen [19]. 40–50 % der Patienten mit axSpA, die entsprechend der Zulassung mit einem TNF-Blocker therapiert werden, erreichen eine etwa 40 %ige Besserung ihrer Krankheitssymptome, gemessen mit der ASAS40 Verbesserung [14]. Das Vorliegen einer Remission wird durch Erreichen der ‚ASAS partial remission‘ Kriterien dokumentiert: 2 Punkte oder weniger auf einer 0–10 Skala für alle 4 Domänen: Allgemein- und Schmerzurteil des Patienten, Funktion und Morgensteifigkeit. Alternativ kann dafür ein ASDAS-Score von $< 1,3$ genommen werden, der für ‚inaktive Erkrankung‘ steht. Eine solche Remission wird von Patienten mit langjähriger AS in nur etwa 20 % erreicht, bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer < 5 Jahre gelingt das in 50–60 % [7, 17]. Das unterstreicht ebenfalls die Bedeutung von früher Diagnose und Therapie bei Patienten mit axSpA.

Der seit wenigen Jahren mögliche Einsatz von Biosimilars (jetzt verfügbar für Infliximab, Etanercept und Adalimumab) hat die Preise bereits erheblich beeinflusst, sodass von einer zunehmenden Kosteneffektivität auszugehen ist.

Wird das Therapieziel nach einer 12-wöchigen anti-TNF-Therapie nicht erreicht (siehe oben), sollte nach den ASAS/EULAR-Empfehlungen auf einen anderen TNF-Blocker oder einen IL-17-Inhibitor gewechselt werden [4].

Die wichtigsten Prädiktoren für das Ansprechen auf eine TNF-Blockertherapie bei axSpA Patienten sind kurze Krankheitsdauer oder junges Alter und das Vorhandensein objektiver Zeichen von Entzündung wie erhöhtes CRP und subchondrales Knochenmarködem (SI-Gelenke oder Wirbelsäule) in der MRT. In einigen Untersuchungen waren auch das männliche Geschlecht und HLA-B27-Positivität prädiktiv für ein gutes Ansprechen [14].

Eine kürzere TNF-Blockertherapie über 2 Jahre hat keinen wesentlichen Effekt auf die Reduktion der Knochenneubildung (Syndesmophytenneubildung oder -wachstum), hat aber dann einen hemmenden Effekt, wenn die Therapie über 4 Jahre oder länger fortgeführt wird, wohl als Folge der effektiven und langfristigen Unterdrückung der Entzündung [20] (s. dazu auch detaillierten Artikel von D Poddubnyy in diesem Heft). Allerdings ist auch auf die begrenzte Sensitivität für Veränderung des mSASSS in diesem Zusammenhang hinzuweisen. Bei diesem Score wird die am häufigsten betroffene Brustwirbelsäule gar nicht erfasst.

IL-17 Inhibitoren

Der erste monoklonale Antikörper, der nicht gegen TNF α gerichtet war und Wirksamkeit bei AS zeigte, war das gegen IL-17A gerich-

tete Secukinumab. In einer Dosierung von 150 mg s.c. pro Woche für die ersten 4 Wochen, gefolgt von der gleichen Dosis alle 4 Wochen, war Secukinumab deutlich effektiver als Placebo, während eine niedrigere Dosis von 75 mg nicht eindeutig besser als Placebo war [21]. In die Originalstudie konnten sowohl TNF-naive als auch TNF-erfahrene Patienten eingeschlossen werden. Eine Subanalyse der beiden Gruppen zeigte für die TNF-Naiven gegenüber Placebo eine ASAS40-Responderate von 45 vs. 18 % und bei den TNF-Erfahrenen von 25 vs. 8 % [22]. Diese Responderate entspricht in etwa den früheren TNF-Blockerstudien für diese Indikation. In der EU und vielen anderen Ländern besteht für die 150mg-Dosierung eine Zulassung für AS, die Zulassungsstudien für nr-axSpA laufen noch, mit einer ähnlichen Effektivität wird gerechnet. Anders als in der Therapie der Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis war die höhere 300mg-Dosierung der 150mg-Dosierung nicht signifikant überlegen [23]. Patienten mit normalen CRP-Werten sprechen auch signifikant, aber etwas geringer auf eine Therapie mit Secukinumab an [24]. Unter einer Therapie mit Secukinumab über 2 bzw 4 Jahre wurde eine nur geringe Progression der Syndesmophytenbildung berichtet [25, 26]. Weitere Studienergebnisse müssen klären, ob die Röntgenprogression im Vergleich zu TNF-Blockern unterschiedlich ist (s. dazu auch Artikel von Poddubnyy in diesem Heft). Eine head-to-head-Studie gegen Adalimumab läuft zur Zeit (SURPASS).

Ixekizumab, ein weiterer anti-IL17A-Antikörper, war im Vergleich zu Placebo bei TNF-naiven (ASAS40 52 vs. 18 %) [27] und bei TNF-erfahrenen AS-Patienten (30,6 vs. 12,5 %) in einer Dosis von 80 mg s.c. alle 4 Wochen signifikant besser [28]. In beiden Studien war die höhere Dosierung von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen nicht besser als Ixekizumab 80 mg s.c. alle 4 Wochen. In der Ixekizumab-Studie mit TNF-naiven AS-Patienten lief auch noch ein 40 mg s.c. Adalimumab-Arm alle 2 Wochen als aktive Referenzgruppe mit. Die ASAS40-Response unter Adalimumab war insgesamt in einer ähnlichen Größenordnung wie Ixekizumab. In einer kürzlichen Pressemeldung der Firma Lilly war Ixekizumab auch signifikant besser als Placebo in einer Studie bei Patienten mit nr-axSpA, die Daten sind hierzu aber noch nicht publiziert. Die Zulassung von Ixekizumab für axSpA ist zur Zeit in Vorbereitung.

Weitere gegen IL-17 gerichtete monoklonale Antikörper (Bimekizumab [29] und Netakimab [30]) waren in Placebo-kontrollierten Studien ebenfalls bei AS wirksam. Ob die zusätzliche Hemmung von IL-17F durch Bimekizumab einen klinischen Vorteil darstellt, ist unklar.

Die für IL17-Inhibitoren berichteten Nebenwirkungen haben bisher ein sehr geringes Ausmaß gezeigt. Die leicht erhöhte Inzidenz von Candidainfektionen scheint kein relevantes klinisches Problem darzustellen. Secukinumab hat sich als ineffektiv für die Therapie des Morbus Crohn erwiesen [31], die Daten waren in der entsprechenden Studie sogar etwas schlechter im Vergleich zur Placebogruppe. Wenn die Secukinumabdaten von 21 Studien bei verschiedenen Indikationen gepoolt wurden [32], war das Auftreten von Fällen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (Aktivierung einer vorbestehenden Erkrankung oder Neuerkrankung) insgesamt aber gering. In dieser Analyse gab es bei 798 AS Patienten 8 Fälle von Colitis ulcerosa und 9 Fälle von Morbus Crohn, bei 9 dieser Patienten handelte es sich um eine Erstmanifestation der CED. Eine Häufung von Tuberkulose (Tb)-Fällen wurde unter IL-17-Inhibitor Therapie nicht berichtet, allerdings sind alle Studienpatienten-

ten auf das Vorhandensein einer latenten Tb vor Therapie gescreent worden. Eine Uveitis anterior ist unter IL-17-Inhibitoren Therapie nicht vermehrt aufgetreten, es wurde aber auch keine Reduktion der Inzidenz beobachtet.

IL-23-Inhibitoren sind nicht effektiv in der Therapie der axialen SpA

Als Quelle der IL-17-Produktion wird traditionell die T-Zelle angenommen, und für die IL-17-Sekretion spielt die Stimulation durch das IL-23-Zytokin eine wichtige Rolle. Aufgrund der guten therapeutischen Effektivität der IL-17-Inhibition, einer Reihe von präklinischen Hinweisen auf eine mögliche pathogenetische Rolle von IL-23 bei der axSpA und auf Grund der guten Effektivität einer IL-17-Inhibition und einer IL-23-Inhibition bei der Psoriasis, wurde auch eine gute Wirkung einer IL-23-Inhibition für die axSpA erwartet [33]. Auf diesem Hintergrund war es eine große Überraschung, dass zwei Studien mit IL-23-Inhibitoren bei Patienten mit aktiver axSpA eindeutig negativ ausgefallen sind: mit dem monoklonalen Antikörper Ustekinumab [34], gerichtet gegen den p40-Rezeptor von IL-23 und damit gleichzeitig auch gegen das Zytokin IL-12, und die zweite mit Risankizumab [35], gerichtet gegen den p19-Rezeptor von IL-23, und damit spezifisch nur IL-23 blockierend. Diese Ergebnisse lassen annehmen, dass es unter bestimmten Bedingungen zu einer Entkopplung zwischen IL-23 und IL-17-Wirkungen kommen kann. Hinweise auf die Möglichkeit einer solchen Entkopplung ergaben sich allerdings auch schon aus der positiven Wirkung von IL-23-Inhibitoren in der Therapie des Morbus Crohn bei fehlender Wirkung von IL-17-Inhibition.

Andere Biologika und ‚targeted synthetic‘ (ts) DMARDs in der Therapie der axSpA

Eine Reihe von anderen Biologika hatte sich in der Vergangenheit in kleineren ‚proof of concept‘ Studien, aber auch in Placebo-kontrollierten Studien (wie für die IL-6-Inhibitoren) als ineffektiv erwiesen [14] und spielen keine Rolle in der Therapie der axSpA.

Von den sogenannten ‚small molecules‘ (oder: tsDMARDs) war der Phosphodiesterase-Inhibitor Apremilast nicht effektiv in der Therapie der AS. Diese Ergebnisse sind zwar noch nicht voll publiziert, wesentliche Punkte aber bei ‚clinicaltrial.gov‘ einsehbar.

Janus kinase (JAK)-Inhibitoren werden zunehmend therapeutisch eingesetzt und hemmen Zytokine über eine Blockade des intrazellulären Zytokinrezeptorsignalfades. Zwei JAK-Inhibitoren, Tofacitinib [36], das bevorzugt JAK3 and JAK1 hemmt, and Filgotinib [37], ein selektiver JAK1-Inhibitor, waren in Phase2-Studien bei aktiver AS effektiv. Hier sind jedoch zunächst die Ergebnisse der laufenden Phase3-Studien abzuwarten, bevor weitergehende Schlussfolgerungen über deren Effektivität gezogen werden können.

Welche Biologika sollten wann in der Therapie der axSpA eingesetzt werden?

Biologika kommen zum Einsatz, wenn – wie oben dargestellt – axSpA Patienten aktiv sind trotz einer optimierten konventionellen Therapie (NSAR plus physikalische Therapie) [4]. Als Auswahl stehen zur Zeit nur TNF-Blocker und IL-17-Inhibitoren zur Verfügung. Es gibt bisher keine vergleichenden ‚Head-o-Head‘-Studien, der Vergleich der durchgeführten Studien mit diesen beiden Substanzgruppen lässt aber einen ähnlichen Effekt auf die Unterdrückung

der Krankheitsaktivität bei axSpA annehmen. Die ASAS/EULAR Empfehlungen schlagen zwar vor, TNF-Blocker als erstes Biologikum einzusetzen, aber einzig und allein basierend auf der längeren Therapieerfahrung mit TNF-Blockern. In einem kleineren Prozentsatz der Fälle können folgende Begleiterkrankungen oder Therapierisiken zugunsten von TNF-Blockern sprechen: anamnestisch oder gegenwärtige Hinweise auf eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung oder Uveitis anterior; bei folgenden Situationen kann ein IL-17-Inhibitor bevorzugt werden: erhöhtes Risiko für Tb oder das Vorliegen einer aktiven Psoriasis.

Zur Zeit ist nicht klar, ob verschiedene oder unterschiedliche Patienten auf eine TNF-Blocker- und eine IL-17-Inhibitorthherapie ansprechen [38]. Dies sollte in zukünftigen Studien dringend geklärt werden, um dem behandelnden Arzt bei der Therapieentscheidung eine Orientierung zu geben. Weiterhin ist nicht klar – und Thema zukünftiger Forschung – ob und unter welchen Bedingungen [38] bei axSpA-Patienten auch eine Kombinationstherapie von TNF-Blockern und IL-17-Inhibitoren in Frage kommt.

Schlussfolgerung

Die axSpA ist eine häufige Erkrankung, die meist bereits im frühen Erwachsenenalter beginnt. Eine frühe Diagnose und Therapie ist für das Erreichen des Therapieziels Remission von besonderer Bedeutung. Wenn weitgehende Beschwerdefreiheit mit NSAR nicht erzielt werden kann, sollten Biologika eingesetzt werden – meist, aber nicht immer, zunächst TNF-Inhibitoren, aber auch die Wirksamkeit von IL-17-Inhibitoren ist gesichert. Während die Größenordnung bei der Wirksamkeit auf die muskuloskeletalen Symptome vergleichbar zu sein scheint, gibt es Unterschiede bei den extraartikulären Manifestationen Psoriasis, CED und Uveitis sowie bei der Sicherheit (Tb).

Interessenkonflikt

Prof. Braun erhielt Honorare für Vorträge, Beratungen, Konsultationen und Studienzuschüsse von Abbvie (Abbott), Amgen, Baxter, Biogen, BMS, Boehringer, Celgene, Celltrion, Centocor, Chugai, Hexal, Janssen, Lilly, Medac, MSD (Schering-Plough), Mylan, Mundipharma, Novartis, Pfizer (Wyeth, Hospira), Roche, Sanofi-Aventis und UCB.
Prof. Sieper erhielt Honorare für Vorträge und Konsultationen von folgenden Firmen: Abbvie, GSK, Boehringer-Ingelheim, Janssen, Lilly, Novartis, Roche.

Literatur

- [1] Sieper J, Poddubny D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017; 390: 73–84. doi:10.1016/S0140-6736(16)31591-4
- [2] 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: 1000–1008
- [3] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 777–783. doi:10.1136/ard.2009.108233 [pii]. doi:10.1136/ard.2009.108233

- [4] van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 978–991. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770
- [5] Sieper J, Klopsch T, Richter M et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 323–329. doi:10.1136/ard.2007.075309
- [6] Amor B, Dougados M, Listrat V et al. Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? *Rev Rhum Engl Ed* 1995; 62: 10–15
- [7] Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 101–107. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203201
- [8] Song IH, Poddubny DA, Rudwaleit M et al. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 929–938. doi:10.1002/art.23275
- [9] Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol* 2016; 43: 607–617. doi:10.3899/jrheum.150721
- [10] Haroon NN, Paterson JM, Li P et al. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. *Ann Intern Med* 2015; 163: 409–416. doi:10.7326/M14-2470
- [11] Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1921–1925. doi:10.1136/ard.2011.151191
- [12] 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: 243–246. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203055
- [13] Althoff CE, Bollow M, Feist E et al. CT-guided corticosteroid injection of the sacroiliac joints: quality assurance and standardized prospective evaluation of long-term effectiveness over six months. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 1079–1084. doi:10.1007/s10067-015-2937-7
- [14] Sieper J, Poddubny D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 282–295. doi:10.1038/nrrheum.2016.42
- [15] Molto A, Gossec L, Meghnathi B et al. An Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS)-endorsed definition of clinically important worsening in axial spondyloarthritis based on ASDAS. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 124–127. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212178
- [16] Braun J, Baraliakos X, Kiltz U et al. Rheumatologists use different cut offs for disease activity in real life - the experience with Golimumab in ankylosing spondylitis – Subanalysis from the Non-Interventional German GO-NICE study. *J Rheumatol* 2019, doi:10.3899/jrheum.181040.
- [17] Barkham N, Keen HI, Coates LC et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 946–954. doi:10.1002/art.24408
- [18] Deodhar A, Gensler LS, Kay J et al. A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019, doi:10.1002/art.40866.
- [19] Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES et al. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1276–1281. doi:10.1136/ard.2007.073098
- [20] Poddubny D, Sieper J. Mechanism of New Bone Formation in Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19: 55. doi:10.1007/s11926-017-0681-5
- [21] Baeten D, Sieper J, Braun J et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015; 373: 2534–2548. doi:10.1056/NEJMoa1505066
- [22] Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 571–592. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210023
- [23] Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 285. doi:10.1186/s13075-017-1490-y
- [24] Braun J, Deodhar A, Landewe R et al. 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* 2018; 4: e000749. doi:10.1136/rmdopen-2018-000749
- [25] Braun J, Baraliakos X, Deodhar A et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)* 2018, doi:10.1093/rheumatology/key375.
- [26] Braun J, Haibel H, de Hooge M et al. Spinal radiographic progression over 2 years in ankylosing spondylitis patients treated with secukinumab: a historical cohort comparison. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 142. doi:10.1186/s13075-019-1911-1
- [27] van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M et al. 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* 2018; 392: 2441–2451. doi:10.1016/S0140-6736(18)31946-9
- [28] Deodhar A, Poddubny D, Pacheco-Tena C et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: 16 Week Results of a Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial in Patients with Prior Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2018, doi:10.1002/art.40753.
- [29] van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A et al. Dual neutralisation of il-17A and il-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis (AS): 12-week results from a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: (Suppl 2) 70
- [30] Erdes S, Nasonov E, Kunder E et al. Primary efficacy of netakimab, a novel interleukin-17 inhibitor, in the treatment of active ankylosing spondylitis in adults. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Apr 16. [Epub ahead of print]
- [31] Hueber W, Sands BE, Lewitzky S et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012; 61: 1693–1700. doi:10.1136/gutjnl-2011-301668
- [32] Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 473–479. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214273
- [33] Ranganathan V, Gracey E, Brown MA et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 359–367. doi:10.1038/nrrheum.2017.56

- [34] Deodhar A, Gensler LS, Sieper J et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 258–270. doi:10.1002/art.40728
- [35] Baeten D, Ostergaard M, Wei JC et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1295–1302. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213328
- [36] van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1340–1347. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210322
- [37] 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; 392: 2378–2387. doi:10.1016/S0140-6736(18)32463-2
- [38] Poddubnyy D, Sieper J. What is the best treatment target in axial spondyloarthritis: tumour necrosis factor alpha, interleukin 17, or both? *Rheumatology (Oxford)* 2017, doi:10.1093/rheumatology/kex361 doi:10.1093/rheumatology/kex361