

# Axiale Spondyloarthritis: Krankheitsbild und Krankheitslast

Die axiale Spondyloarthritis (axSpA) umfasst ein Spektrum entzündlicher Erkrankungen der Wirbelsäule mit unterschiedlichen Krankheitserscheinungen und -verläufen.<sup>1</sup> Dazu gehören die klassische ankylosierende Spondylitis (AS, früher Morbus Bechterew, jetzt auch als röntgenologische axSpA, r-axSpA, bezeichnet) sowie die nicht-röntgenologische axSpA (nr-axSpA). Während bei der AS bereits entzündliche oder strukturelle Schäden in den Sakroiliakgelenken im konventionellen Röntgenbild sichtbar sind, ist dies bei der nr-axSpA noch nicht der Fall – allerdings fallen hier in der Magnetresonanztomographie (MRT) oft bereits entzündliche Läsionen auf.<sup>1</sup> Chronische Rückenschmerzen, die im Bereich der unteren Wirbelsäule und des Kreuzbein-Darmbein-Gelenks lokalisiert sind – dazu ein Erwachen mit starken Schmerzen in der zweiten Nachthälfte und ausgeprägte morgendliche Gelenksteifigkeit, die sich unter Bewegung bessert, sind Leitsymptome der axSpA.<sup>2</sup> Die Krankheitslast der Betroffenen ist gleichermaßen hoch, unabhängig davon, ob bereits röntgenologische Veränderungen nachweisbar sind.<sup>3-6</sup> Menschen mit axSpA haben oft mit erheblichen Einschränkungen im Alltag zu kämpfen und auch ihre Arbeitsfähigkeit wird in vielen Fällen von der Erkrankung beeinflusst, wie die ATTENTUS-axSpA-Studie zeigen konnte.<sup>7</sup> Häufige Begleiterkrankungen bei axSpA sind Entzündungen der Sehnenansätze (Enthesitis), periphere Arthritis, Uveitis, Psoriasis, Daktylitis und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.<sup>1,8</sup> Die Prävalenz von nr-axSpA ist vergleichbar mit der von AS, jeweils mit 0,3 bis 0,6 % in der Bevölkerung.<sup>9</sup>

## AxSpA: röntgenologischer und nicht-röntgenologischer Verlauf

Die nr-axSpA und die AS haben gemeinsame epidemiologische, genetische und klinische Merkmale, die das Konzept der axSpA als eine Krankheit mit zwei Stadien unterstützen.<sup>9</sup> Es handelt sich also um ein Krankheitskontinuum, bei dem Unterschiede nur hinsichtlich der Krankheitsdauer und des Ausmaßes zu einem bestimmten Zeitpunkt bestehen. Auch die S3-Leitlinie erkennt lediglich eine arbiträre Trennung zwischen nr-axSpA und AS und stützt sich hierbei auf die Assessment of SpondyloArthritis international Society ASAS-Klassifikationskriterien, übereinstimmend zu den neueren ASAS-EULAR-Kriterien.<sup>1,10</sup> Konzeptionell beginnt die axSpA stets nicht-röntgenologisch.<sup>2</sup> Der Übergang zwischen beiden Ausprägungen ist fließend – auch die nicht-röntgenologische Erkrankung kann dabei einen progredienten Verlauf nehmen. Etwa 10 bis 40 % der Betroffenen mit nr-axSpA entwickeln über einen Zeitraum von 2 bis 10 Jahren eine AS.<sup>11</sup> Dabei kommt es zu den für die AS typischen strukturellen Veränderungen an den Sakroiliakgelenken und im Verlauf zur irreversiblen Verknöcherung der Wirbelsäule.<sup>12</sup> Erhöhte C-reaktives-Protein (CRP)-Werte und eine aktive Sakroiliitis im MRT sind die stärksten Prädiktoren für diese Progression.<sup>9</sup> Ergebnisse aus Kohortenstudien lassen vermuten, dass die nicht-röntgenologische und röntgenologische Form etwa 1:1 verteilt sind.<sup>9,13</sup>

## Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen nr-axSpA und AS

Kohortenstudien deuten auf Gemeinsamkeiten zwischen nr-axSpA und AS hinsichtlich Alter, Prävalenz des humanen Leukozytenantigens B27 (HLA-B27), Auftreten peripherer Manifestationen und extraartikulärer Symptome sowie Krankheitsaktivitätsparameter und Krankheitslast hin.<sup>8,9</sup> Wie eine Metaanalyse ergab, leiden Menschen mit nr-axSpA etwa genauso häufig wie AS-Betroffene unter Entzündungen der Sehnenansätze (Enthesitis) (35,4 % vs. 28,8 %), peripherer Arthritis (27,9 % vs. 29,7 %), Psoriasis (10,9 % vs. 10,2 %), Daktylitis (6,0 % vs. 6,0 %) sowie chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (6,4 % vs. 4,1 %).<sup>8</sup> Lediglich die Uveitis trat bei nr-axSpA etwas seltener auf als bei AS (15,9 % vs. 23,0 %).<sup>8</sup>

Das Hauptmerkmal zur Abgrenzung einer nr-axSpA gegenüber dem röntgenologischen Verlauf ist jedoch der fehlende Nachweis einer röntgenologisch auffälligen Sakroiliitis.<sup>14</sup>

Darüber hinaus werden folgende Unterschiede beobachtet:<sup>3,6,9</sup>

- Männer sind deutlich häufiger von AS betroffen als Frauen<sup>9</sup>
- Bei der nr-axSpA ist das Verhältnis zwischen Männern und Frauen in etwa ausgeglichen<sup>3</sup>
- AS-Betroffene weisen im Vergleich zu Personen mit nr-axSpA höhere CRP-Spiegel auf<sup>9</sup>
- Die Krankheitsdauer bei Diagnosestellung ist bei der AS länger als bei nr-axSpA-Patient\*innen<sup>6</sup>

## Früherkennung bei der Diagnose der axSpA essentiell

Wichtig für den Krankheitsverlauf ist die rechtzeitige Diagnose der axSpA, um irreversible Bewegungseinschränkungen frühestmöglich entgegenzuwirken. Aufgrund der unspezifischen Frühsymptome und da in der Frühphase die entzündlichen Veränderungen im Röntgenbild oft noch nicht sichtbar sind, erfolgt die Diagnosestellung häufig erst um Jahre verzögert: Wie eine Auswertung von Krankenkassendaten zeigt, wird in Deutschland erst 6 bis 7 Jahre nachdem die Schmerzen erstmals auftraten, die Diagnose axSpA gestellt.<sup>15</sup>

Nur eine frühe Diagnose der chronischen, entzündlich-rheumatischen Erkrankung erlaubt einen rechtzeitigen und konsequenten Einsatz der richtigen Therapie. Bleibt die Erkrankung lange unentdeckt und unbehandelt, können irreversible strukturelle Veränderungen eine Folge sein. Daher ist eine Früherkennung essentiell, um Betroffene adäquat zu behandeln, der Progression der Erkrankung und damit strukturellen Veränderungen entgegenzuwirken sowie die Lebensqualität der Patient\*innen zu erhalten.<sup>1,16</sup>

Bei der Diagnose der axSpA spielt insbesondere die Anamnese der für die axSpA-typischen Symptome eine entscheidende Rolle, um die Erkrankung z. B. von mechanischen Rückenschmerzen abzugrenzen. Typische Anzeichen sind:<sup>1,2</sup>

- Rückenschmerzen über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten<sup>1,2</sup>
- Beginn vor dem 45. Lebensjahr<sup>1,2</sup>
- Wechselnder Gesäßschmerz<sup>1,2</sup>
- Erwachen in der zweiten Nachthälfte aufgrund von Schmerzen<sup>1,2</sup>
- Morgensteifigkeit von mindestens 30 Minuten<sup>1,2</sup>
- Verbesserung der Symptome unter Bewegung, aber nicht in Ruhe<sup>1,2</sup>

Erste Anlaufstelle für die Betroffenen sind wegen der unspezifischen Beschwerden meist die Hausärzt\*innen, die bei einem Verdacht frühzeitig die Rheumatologie hinzuziehen sollten. Für eine gesicherte Diagnosestellung sind bildgebende Verfahren entscheidend. So können im MRT bereits entzündliche Läsionen und Knochenmarksödeme im Bereich der Kreuz-Darmbein-Gelenke frühzeitig auffällig werden und die Diagnose erleichtern.<sup>17,18</sup> Weitere Hinweise, die eine rechtzeitige Diagnose begünstigen, sind eine verminderte Knochendichte sowie das Vorhandensein von HLA-B27 – eines typischen Erbmerkmals, das bei circa 80 % der axSpA-Patient\*innen auftritt im Vergleich zu 6 bis 9 % in der Allgemeinbevölkerung.<sup>3</sup> Erhöhte CRP-Werte können ebenfalls auf die chronisch-entzündliche Erkrankung hinweisen. Allerdings weist nur etwa die Hälfte der Betroffenen mit axSpA erhöhte CRP-Spiegel auf.<sup>1</sup>

## Wie kann man eine axSpA messen?

Um die Schwere und den Verlauf der axSpA sowie den Therapieerfolg zu messen, stehen verschiedene Scores und Indizes zur Verfügung, die bei der Beurteilung der Erkrankung grundsätzlich zum Einsatz kommen können und meist ursprünglich für die AS entwickelt und validiert wurden. Mit Hilfe des Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) und des Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) lassen sich die Krankheitsaktivität sowie die körperliche Funktionsfähigkeit ermitteln.<sup>19,20</sup> Die ASAS-Ansprechkriterien erfassen Schmerz, Ausmaß und Dauer der Morgensteifigkeit, Funktionalität sowie die Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes durch die Betroffenen gegenüber dem Ausgangswert vor Therapiebeginn. Ein ASAS20- bzw. 40-Ansprechen liegt vor, wenn in mindestens drei dieser vier Bereiche eine relative Besserung um 20 % bzw. 40 %, eine absolute Besserung um mindestens eine Einheit auf der Skala von 1 bis 10 eingetreten ist und im vierten dieser Bereiche keine Verschlechterung nachzuweisen ist.<sup>21</sup> Ein weiterer Score zur Bewertung der Krankheitsaktivität bei der AS ist der Ankylosing Spondylitis

Disease Activity Score (ASDAS).<sup>22</sup> Der ASDAS ist ein zusammengesetzter Index aus fünf Krankheitsvariablen: der CRP-Wert, Rückenschmerzen, Dauer der Morgensteifigkeit, periphere Schmerzen/Schwellungen und die globale Bewertung der Krankheitsaktivität durch die Betroffenen.<sup>21,22</sup> Die Kombination dieser fünf Variablen führt zu einer besseren Validität, einer erhöhten Unterscheidungskraft und verbesserter Empfindlichkeit gegenüber Veränderungen der Krankheitsaktivität im Vergleich zu Einzelvariablen.<sup>22,23</sup>

## Therapie und Behandlungsbedarf bei axSpA

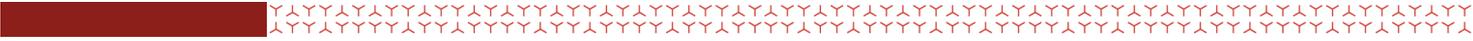
Für Menschen mit AS und nr-axSpA wird in der aktuellen S3-Leitlinie eine Kombination aus pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Maßnahmen (multimodales Behandlungskonzept) empfohlen.<sup>1</sup> Zur medikamentösen Therapie sind nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) als Mittel der ersten Wahl einzusetzen.<sup>1</sup> Wichtige Ziele der medikamentösen Therapie sind:<sup>1</sup>

- Schmerzreduktion<sup>1</sup>
- Verbesserung der Funktionsfähigkeit und der Steifheit<sup>1</sup>
- Reduktion inflammatorischer Prozesse<sup>1</sup>
- Hemmung der röntgenologischen Progression<sup>1</sup>
- Erhaltung/Erhöhung der Lebensqualität<sup>1</sup>

Patient\*innen, die unter der Standardtherapie mit NSAR keine ausreichende Reduktion der entzündlichen Krankheitsaktivität erreichen, können mit Biologika behandelt werden.<sup>1</sup> Aktuell sind Tumornekrosefaktor (TNF)- und Interleukin-17 (IL-17)-Inhibitoren als Biologika, sowie Januskinase (JAKi)-Inhibitoren für die Behandlung der AS und nr-axSpA indiziert.<sup>1,24</sup> Der IL-17A-Inhibitor Secukinumab wurde im November 2015 zur Behandlung von Patient\*innen mit aktiver AS zugelassen, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.<sup>25</sup> Die Zulassung zur Behandlung der aktiven nr-axSpA bei unzureichendem Ansprechen auf NSAR erfolgte im April 2020.<sup>25</sup> Secukinumab inhibiert gezielt die IL-17-Signalkaskade und greift damit direkt in die für die Erkrankung ursächlichen Entzündungsmechanismen ein.<sup>25</sup> Die Wirksamkeit und das günstige Sicherheitsprofil des IL-17A-Inhibitors, auch über zwei Jahre hinweg, wurde in unterschiedlichen Studien bestätigt.<sup>26,27</sup>

## Referenzen

1. Kiltz U et al. *S3-Leitlin Axiale Spondyloarthritis Inkl Morb Bechterew Frühformen AWMF Leitlinien Regist Nr 060003 Version 2019*. Published online 2019. Accessed: 12. April 2023. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-003>
2. Lockwood MM et al. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(6):816-829.
3. Rudwaleit M et al. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):717-727.
4. Boonen A et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):556-562.
5. Rojas-Vargas M et al. *Rheumatology*. 2009;48(4):404-409.
6. Kiltz U et al. *Arthritis Care Res*. 2012;64(9):1415-1422.
7. Kiltz U et al. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):758-759.
8. de Winter JJ et al. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):196.
9. Proft F et al. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(5-6):129-139.
10. Ramiro S et al. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19-34.
11. Protopopov M et al. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(6):525-533.
12. Landewé R et al. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):863-867.
13. Strand V et al. *Arthritis Care Res*. 2013;65(8):1299-1306.
14. Poddubnyy D et al. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):1998-2001.
15. Redeker I et al. *Rheumatology*. 2019;58(9):1634-1638.
16. Lubrano E et al. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):332-339.
17. Poddubnyy D et al. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1369-1374.
18. Kiefer D et al. *Aktuelle Rheumatol*. 2019;44(5):321-331.
19. Calin A et al. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2281-2285.

- 
20. Garrett S et al. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-2291.
  21. Anderson JJ et al. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1876-1886.
  22. Lukas C et al. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):18-24.
  23. van der Heijde D et al. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1811-1818.
  24. Poddubnyy D. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. 2021;146(03):185-190.
  25. Fachinformation Cosentyx®.
  26. Deodhar A et al. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(1):110-120.
  27. Poddubnyy D et al. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):707.