



EULAR 2022:

Update
Axiale Spondyloarthritis
und
Psoriasis-Arthritis

Axiale Spondyloarthritis

MRT der Sakroiliakalgelenke bei Verdacht auf axSpA

Im Bereich der bildgebenden Diagnostik der axialen Spondyloarthritis (SpA) hat eine internationale Expertengruppe von ASAS und SPARTAN eine Empfehlung zu MRT-Sequenzen und zu Schichtrichtungen, die im Rahmen der diagnostischen Abklärung beim Verdacht auf axiale Spondyloarthritis durchgeführt werden sollten, formuliert. Im klinischen Alltag treffen wir oft die Situation an, dass eine MRT-Aufnahme zwar gemacht wurde, die Interpretation von Bildern aber nahezu unmöglich ist, weil die richtigen Sequenzen fehlen. Eine internationale Expertengruppe hat sich damit beschäftigt, standardisierte Sequenzen und Schichtführungen zu definieren. Abb. 1 zeigt die Zusammenfassung von diesen Empfehlungen. Es wurden insgesamt vier Sequenzen empfohlen. Drei davon sind in einer schräg-koronalen Schichtrichtung. Das ist eine Schichtrichtung, die entlang der Längsachse vom Sakralgelenk läuft und damit pro Schicht die maximale Fläche vom Gelenk abbilden lässt. Die drei Sequenzen sind die T1-gewichtete Sequenz, wo man strukturelle Veränderungen erkennen kann, die T2-gewichtete Sequenz mit Fettsuppression wie zum Beispiel STIR oder TIRM, die für die Erkennung von aktiven entzündlichen Veränderungen (Knochenmarködem bzw. Osteitis) gut geeignet ist, sowie die sogenannte 3D-Gradientenecho-Sequenz (3D-GRE) wie z. B. die VIBE-Sequenz, die für eine verbesserte Erkennung von Erosionen eingesetzt wird. Ergänzend wird eine weitere T2-gewichtete Sequenz mit Fettsuppression in einer semiaxialen Schichtführung, die neben dem Knochenmarködem auch eine Enthesitis im hinteren Abschnitt des Gelenks abbilden kann, empfohlen.

Schichtrichtung	Sequenz	Veränderungen, die erkannt werden können
Schräg-koronal	T1-gewichtet Spin-Echo	Strukturelle Veränderungen: Verfettung, Erosionen, Sklerose, Backfill, Ankylose
	T2-gewichtet mit Fettsuppression (STIR, T2FS oder ähnlich)	Aktive entzündliche Veränderungen: Knochenmarködem
	T1-gewichtet mit Fettsuppression (2D oder 3D T1FS)	Strukturelle Veränderungen: Erosionen
Schräg-axial	T2-gewichtet mit Fettsuppression (STIR, T2FS oder ähnlich)	Aktive entzündliche Veränderungen: Knochenmarködem

Nach Lambert, R. et al. EULAR 2022, POS0989.

Abb.1: ASAS-SPARTAN-MRT-Protokoll für die Sakroiliakalgelenke

Lambert, R. et al. EULAR 2022, POS0989.

Anfrage und Befundung von Bildgebung beim Verdacht auf axSpA

Dieser Beitrag beschäftigte sich mit den von der ASAS erarbeiteten Empfehlungen zum Informationsfluss vom Rheumatologen zum Radiologen und zurück bei der Durchführung der Bildgebung beim Verdacht auf axiale SpA. Es ging primär darum, einen Satz von Informationen zu definieren: Was muss der Radiologe über den Patienten wissen, der zu ihm kommt? Und dann im nächsten Schritt: Welche Punkte soll der Radiologe auf jeden Fall im Befund berücksichtigen? Zu den wichtigsten Eckinformationen gehören nicht nur das Alter und Geschlecht, sondern auch der HLA-B27-Status. Wenn der Patient Rückenschmerzen hat, sollten die Lokalisation und die Dauer mitangegeben werden. Und wenn die Bildgebung im klinischen Verlauf gemacht wird, sollte mitangegeben werden, ob neue Informationen oder Veränderungen von Symptomen aufgetreten sind. Wichtig ist auch anzugeben, ob die Patientin/der Patient besondere mechanische Stressfaktoren (wie z. B. Sport, Schwangerschaft, Entbindung etc.) hat, die zu den Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken und in der Wirbelsäule führen können. Der Radiologe sollte zudem Zugang zu vorangegangenen Bildern haben, und es sollten auch potenzielle Kontraindikationen für bestimmte Arten von Bildgebung oder die Gabe von Kontrastmitteln in der Anforderung erwähnt werden. Der anfordernde Arzt sollte die Verdachtsdiagnose mit angeben, inklusive potenzieller Differentialdiagnosen und anderer Erklärungen für die Rückenschmerzen. Es wurden zudem Empfehlungen für das Verfassen des bildgebenden Befundes durch den Radiologen formuliert. Das Endziel der Initiative sollte es sein, die Kommunikation zwischen Rheumatologen und Radiologen zu verbessern.

Diekhoff, T. et al. EULAR 2022, OP0150.

Instrumente für das ASAS-Core-Set für die axSpA

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden viele neue Instrumente für die Beurteilung der axialen Spondyloarthritis entwickelt. Eine Aktualisierung des ASAS-Core-Sets war somit längst fällig und ist nun erfolgt. Im ersten Schritt hat man die wichtigsten Domänen definiert und entschieden, für welche passende Instrumente gefunden werden müssen. In dem hier vorgestellten Beitrag ging es darum, welche Instrumente in den jeweiligen Domänen eingesetzt werden sollten. Abb. 2 zeigt die finale Auswahl der Instrumente, die es in das Core-Set geschafft haben und primär im Rahmen von klinischen Studien empfohlen werden. Sie werden selbstverständlich auch im klinischen Alltag relevant sein, denn wir werden die Wirksamkeit von bestimmten Medikamenten oder Behandlungen anhand von diesen Instrumenten bewerten. Für die Bewertung der Krankheitsaktivität wurden ASDAS und Patient Global, globale Beurteilung der

Krankheitsaktivität durch den Patienten, ausgewählt. Für die Domäne Schmerz wurde Rückenschmerz auf einer numerischen Ratingskala (NRS), genaugenommen BASDAI, Frage 2, gewählt. Für die Morgensteifigkeit wurde der Mittelwert der Fragen 5 und 6 aus BASDAI (der Schweregrad und die Dauer der Morgensteifigkeit) genommen, für Fatigue die Frage 1 aus dem BASDAI-Score. Für die körperliche Funktion wurde BASFI genommen und für die globale Funktionsfähigkeit und Gesundheit wurde der ASAS-Health-Index gewählt. Das sind Instrumente, die im Rahmen von allen Studien eingesetzt werden müssen. Bei krankheitsmodifizierenden Medikamenten oder Medikamenten oder Behandlungsmöglichkeiten, die einen krankheitsmodifizierenden Effekt haben könnten, wurden zusätzliche Instrumente definiert. Für die Krankheitsaktivität waren es MRT-Scores (SPARCC) für die Sakroiliakalgelenke und für die Wirbelsäule. Extra-muskuloskelettale Manifestationen sollten nach ASAS-Empfehlungen für die Erfassung der Uveitis, Psoriasis und einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung beurteilt werden. Für die peripheren Manifestationen würde man die Anzahl der geschwollenen Gelenke sowie MASES und die Daktylitis-Zahl nehmen. Und für die strukturellen Veränderungen hat man sich zunächst auf mSASSS geeinigt. Andere, hier nicht erwähnte Instrumente können selbstverständlich auch verwendet werden, allerdings nur als Ergänzungen zu den Core-Set-Instrumenten.

Instrumente, die in allen Studien erforderlich sind	
Domäne	Instrument
Krankheitsaktivität	ASDAS Globale Beurteilung der Krankheitsaktivität (NRS)
Schmerz	NRS Rückenschmerz (BASDAI, Q2)
Morgensteifigkeit	Schweregrad und Dauer (BASDAI, [Q5+Q6]/2)
Fatigue	NRS Fatigue (BASDAI, Q1)
Körperliche Funktion	BASFI
Globale Funktionsfähigkeit und Gesundheit	ASAS-Health-Index
Zusätzliche Instrumente für Studien mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten	
Krankheitsaktivität	SPARCC MRT-Sacroiliakalgelenke* SPARCC MRT-Wirbelsäule*
Extra-muskuloskelettale Manifestationen	Uveitis (ASAS CRF) Psoriasis (ASAS CRF) Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (ASAS CRF)
Periphere Manifestationen	Anzahl der geschwollenen Gelenke (aus 44) MASES Daktylitis-Zahl (ASAS CRF)
Strukturelle Veränderungen	mSASSS*

*Muss mindestens einmal im Rahmen eines krankheitsmodifizierenden Programms beurteilt werden.

Nach Navarro-Compán, V. et al. EULAR 2022, OP0148.

Abb. 2: Ausgewählte Instrumente im Core-Set für die axiale Spondyloarthritis

Navarro-Compán, V. et al. EULAR 2022, OP0148.

Update von ASAS-EULAR-Empfehlungen für die Behandlung der axSpA

Dieses Jahr gab es auch ein großes Update von ASAS-EULAR-Leitlinien für die Behandlung der axialen Spondyloarthritis. Das letzte Update gab es vor über fünf Jahren. In der Zwischenzeit generierte man viele neue Daten, was ein Update erforderlich gemacht hat. Die übergeordneten Prinzipien sind unverändert geblieben, es war auch nicht zu erwarten, dass hier etwas Entscheidendes verändert wird. In einigen Empfehlungen wurden nur kleinere, meist terminologische Veränderungen gemacht. Man hat z. B. die Nomenklatur leicht angepasst von extra-artikulären zu extra-muskuloskelettalen Manifestationen. Die nichtsteroidalen Antirheumatika bleiben nach wie vor die Behandlung der ersten Linie. NSAR sollten bedarfsorientiert eingesetzt werden. Bei guter Verträglichkeit kann auch die tägliche Einnahme in Betracht gezogen werden, um Symptome gut unter Kontrolle zu halten. Empfehlungen zu den nichtpharmakologischen Maßnahmen, Steroiden, konventionellen Basistherapeutika (Sulfasalazin), Analgetika und zu den chirurgischen Maßnahmen sind nahezu unverändert geblieben. Bei der Zweitlinientherapie wurden nun auch die Januskinase-Inhibitoren aufgenommen. Diese stehen zwar mit den TNF- und IL-17-Inhibitoren auf einer Stufe, es wird jedoch darauf verwiesen, dass bei Patienten, die auf ein NSAR nicht gut ansprechen, vorrangig TNF- und IL-17-Blocker eingesetzt werden sollten (übliche Praxis). Die Krankheitsaktivität und somit auch die Entscheidung zur Therapieeskalation sollten anhand von ASDAS beurteilt werden.

Es gab auch neue Empfehlungen: In der Empfehlung 10 geht es darum, dass bestimmte Krankheitsmanifestationen, wie zum Beispiel Uveitis, Psoriasis oder eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, durchaus einen Einfluss auf die Wahl einer bestimmten Therapie haben könnten. Beim Vorliegen einer Uveitis oder einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung sind monoklonale Antikörper gegen TNF im Vorteil, bei der relevanten Psoriasis die IL-17-Inhibitoren.

In einer weiteren neuen Empfehlung (Nummer 11) betonen die Experten, dass bei einem Nichtansprechen auf die Therapie (insbesondere auf Biologika und JAK-Inhibitoren) zunächst die Diagnose und die Schmerzgründe reevaluiert werden sollten und nicht automatisch die Therapie gewechselt werden sollte, obwohl beim Patienten vielleicht keine axiale Spondyloarthritis vorliegt oder die nichtentzündlichen Ursachen von Rückenschmerzen dominieren.

Man sollte nach wie vor erst nach etwa drei Monaten die Wirksamkeit von biologischen und synthetischen zielgerichteten Substanzen (TNF-, IL-17- und JAK-Inhibitoren) überprüfen. Dabei ist die Verbesserung von ASDAS ausschlaggebend; BASDAI ist ganz eindeutig in den Hintergrund geraten.

Führende Krankheitsmanifestationen	Axiale Manifestationen	Periphere Manifestationen (Arthritis, Enthesitis, Daktylitis)
Erstlinientherapie	Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) – symptomorientierend	
	Nichtpharmakologische Maßnahmen: Patientenschulung, Krankengymnastik/Bewegung täglich, kein Rauchen – bei allen Patienten Physiotherapie möglich	
Zweitlinientherapie		csDMARDs (Sulfasalazin) kann bei peripherer Arthritis eingesetzt werden
		Steroide Lokale Steroide bei Arthritis oder Enthesitis. Auch eine lokale Injektion bei Sakroiliitis möglich. Keine dauerhafte systemische Therapie.
	bDMARDs: TNF- oder IL-17-Inhibitoren, tsDMARDs: JAK-Inhibitoren	

Nach Ramiro, S. et al. EULAR 2022.

Abb. 3: Zusammenfassung der ASAS-EULAR-Empfehlungen 2022 für die Behandlung der axialen Spondyloarthritis

Ramiro, S. et al. EULAR 2022.

NSAR und die röntgenologische Progression in der Wirbelsäule bei axSpA

Auf dem Kongress wurden auch Ergebnisse von zwei Studie präsentiert, die sich mit der Frage beschäftigt haben, ob nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) die strukturelle Progression (röntgenologische Progression) in der Wirbelsäule verlangsamen können. Die erste Studie (CONSUL) war eine interventionelle Studie, in der Patienten mit ankylosierender Spondylitis und hohem Risiko für Progression (definiert durch Vorliegen von Syndesmophyten oder von einem erhöhten CRP) sowie fehlendem Ansprechen auf NSAR mit dem TNF- α -Blocker Golimumab über 12 Wochen behandelt wurden. Die Patienten, die gut auf diese Therapie angesprochen haben, wurden randomisiert, entweder zu Golimumab alleine für zwei Jahre oder zu einer fixen Kombination aus Golimumab plus Celecoxib, zweimal täglich 200 mg per os. Von 128 eingeschlossenen Patienten, die initial mit Golimumab behandelt worden sind, wurden 109 randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Progression in dem röntgenologischen Score mSASSS. Insgesamt hatten Patienten unter der Therapie mit Golimumab plus Celecoxib weniger röntgenologische Progression verglichen mit Golimumab allein. Allerdings hat dieser Unterschied nicht ausgereicht, um eine statistische Signifikanz zu zeigen (Abb. 4).

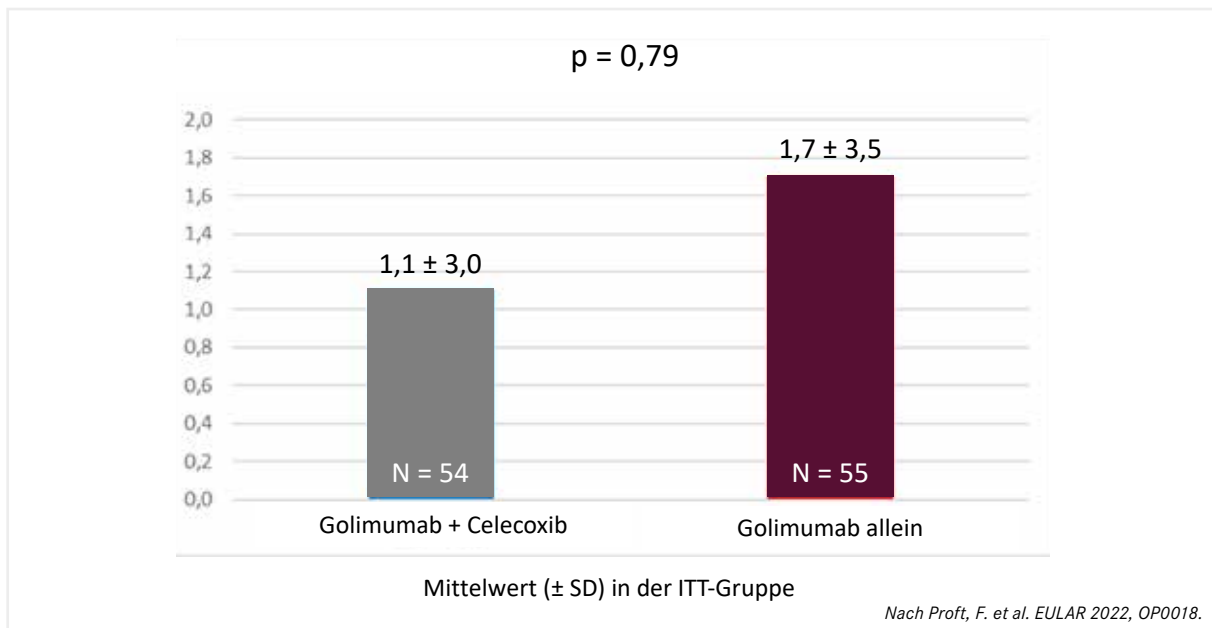


Abb. 4: Der primäre Endpunkt der CONSUL-Studie:
mSASSS-Progression nach 2 Jahren

Die zweite Studie war die Studie, die im Rahmen der GESPIC-Kohorte durchgeführt wurde. Hier wurden 243 Patienten mit axialer SpA ausgesucht, die mindestens zwei Röntgenbilder von der Wirbelsäule im Abstand von mindestens zwei Jahren hatten. Diese Patienten lieferten insgesamt 540 zweijährige radiographische Intervalle. Es wurde ein signifikanter Effekt von der NSAR-Einnahme auf die röntgenologische Progression gesehen, insbesondere bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis. Der Effekt war größer bei COX-2-selektiven Inhibitoren, verglichen mit nichtselektiven Inhibitoren. Aber die Effekte waren insgesamt relativ klein, was noch einmal die Aussage auch aus der CONSUL-Studie bestätigt.

Proft, F. et al. EULAR 2022, OP0018.

Torgutalp, M. et al. EULAR 2022, OP0021.

Neue Therapieoptionen bei axSpA

Bimekizumab ist ein Interleukin(IL)-17A- und IL-17F-Inhibitor. Bis jetzt lagen uns lediglich Phase-II-Studiendaten vor, die jedoch recht positiv waren. Auf dem diesjährigen EULAR-Kongress wurden die Phase-III-Studiendaten präsentiert. BE MOBILE 2 war eine Studie bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis (röntgenologischer axialer SpA). Eingeschlossen wurden Patienten mit ankylosierender Spondylitis, die hohe Krankheitsaktivität sowie Unwirksamkeit von NSAR aufwiesen. Eingeschlossene Patienten wurden 2:1 randomisiert, entweder auf

Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen subkutan oder auf Placebo. Der primäre Endpunkt war ASAS40-Ansprechen zu Woche 16. Bimekizumab zeigte eine klare Überlegenheit gegenüber Placebo (Abb. 5). Die zweite Studie – BE MOBILE 1 – lief parallel zu BE MOBILE 2, sie hatte ein ähnliches Design, allerdings für die nicht-röntgenologische axiale SpA. Die meisten Zentren durften Patienten in beide Studien rekrutieren. Das heißt, wenn der Patient anhand von einer zentralen Beurteilung von Röntgenbildern nicht-röntgenologisch war, durfte er in die nicht-röntgenologische Studie eingeschlossen werden und umgekehrt. Die Studie zeigte eine gute Wirksamkeit der Substanz auch bei diesem Teil des SpA-Spektrums (Abb. 5).

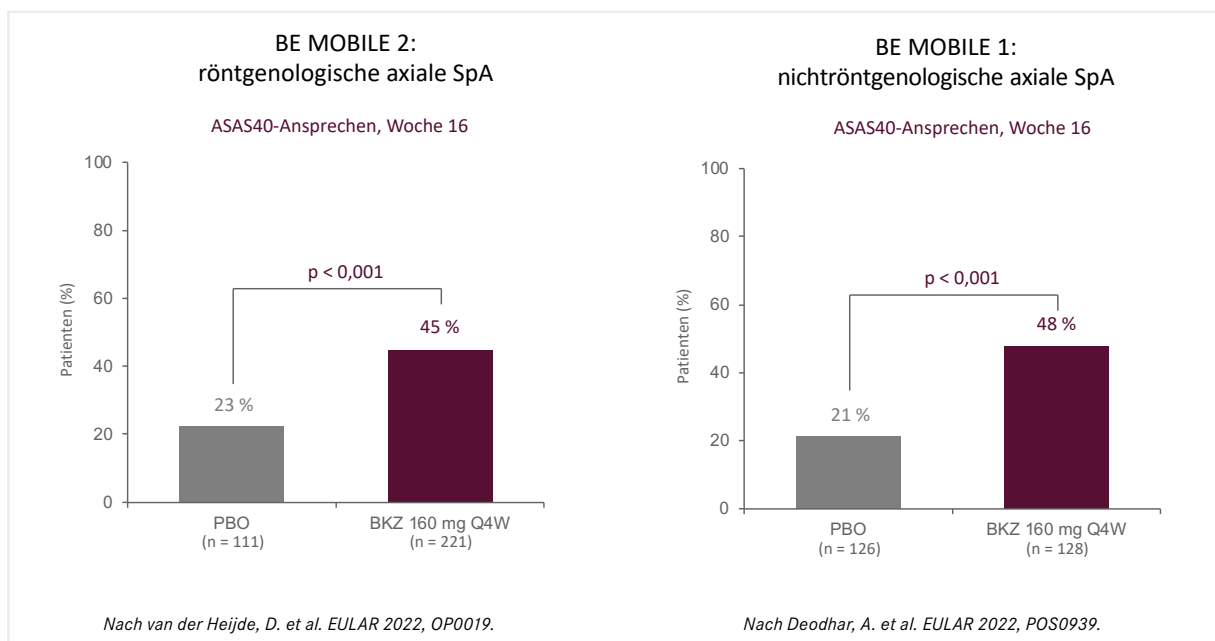


Abb. 5: Ansprechen auf Bimekizumab in zwei Phase-III-Studien bei axialer Spondyloarthritis

Eine weitere neue Phase-III-Studie war die Studie mit dem JAK-1-Inhibitor Upadacitinib bei nicht-röntgenologischer axialer SpA. Patienten mit aktiver Erkrankung wurden 1:1 entweder auf Placebo oder auf Upadacitinib 15 mg täglich per os randomisiert. Der primäre Endpunkt war ASAS40 nach 14 Wochen Therapie. Abb. 6 zeigt die positiven Ergebnisse der Studie mit klarem Unterschied zwischen Upadacitinib und Placebo zu Woche 14. Auch bei dieser Studie gab es zwei Teile: Neben Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer SpA wurden Patienten mit ankylosierender Spondylitis (röntgenologischer axialer SpA), die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit TNF-Inhibitoren angesprochen haben, eingeschlossen. Der primäre Endpunkt wurde auch bei dieser Studie erreicht. Abb. 6 zeigt ein recht gutes Ansprechen auf Upadacitinib, verglichen mit Placebo, sodass wir beim Versagen von Biologika-Therapien durchaus die Möglichkeit haben, mit kleinen Molekülen doch die Entzündung unter Kontrolle zu bringen.

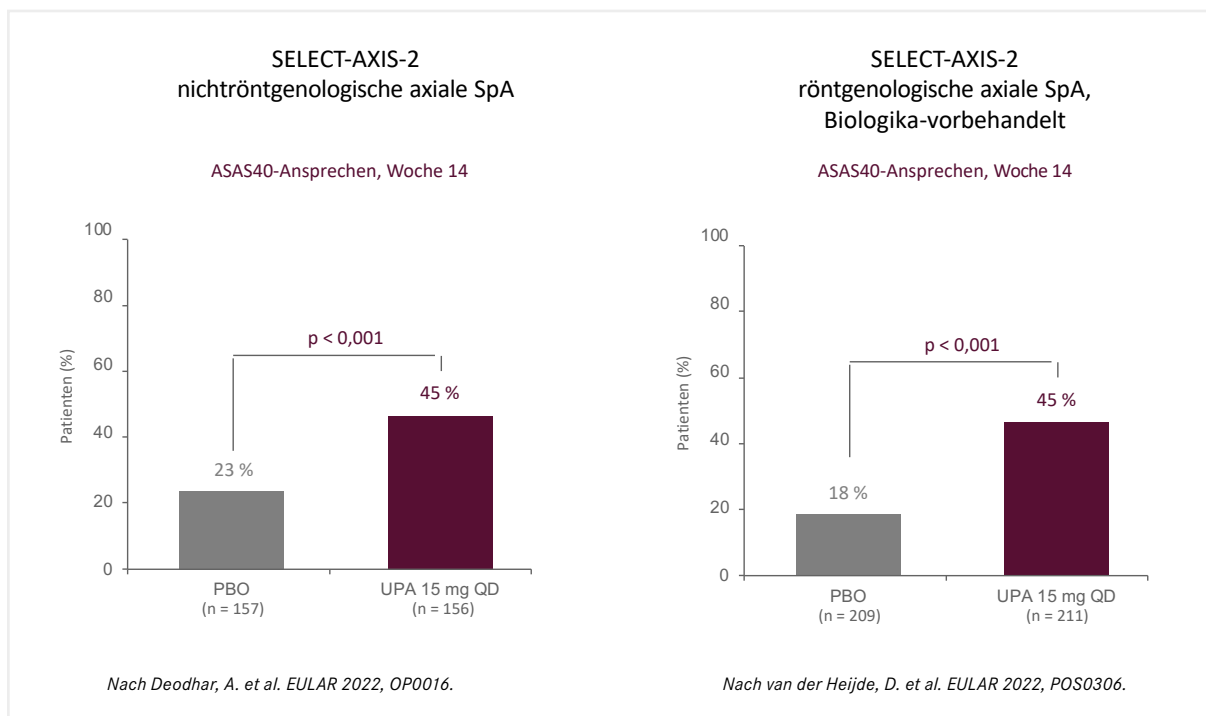


Abb. 6: Ansprechen auf Upadacitinib bei nichtröntgenologischer und röntgenologischer axialer SpA

Deodhar, A. et al. EULAR 2022, OP0016.

van der Heijde, D. et al. EULAR 2022, POS0306.

Neue Therapieoptionen für die PsA

Auch bei der Psoriasis-Arthritis wurden neue Daten zum IL-17A- und IL-17F-Inhibitor Bimekizumab präsentiert. Im Rahmen einer Late-Breaker Session wurden Phase-III-Studiendaten aus einer Studie bei Biologika-naiven PsA-Patienten gezeigt (BE OPTIMAL). Diese Studie umfasste eine 16-wöchige doppelblinde Placebo-kontrollierte und eine 36-wöchige Therapie-blinde Phase. Die eingeschlossenen PsA-Patienten waren bDMARD-naiv und hatten eine aktive PsA mit ≥ 3 schmerzhaften und ≥ 3 geschwollenen Gelenken. Die Patienten wurden im Verhältnis 3 : 2 : 1 randomisiert auf Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen : Placebo : Adalimumab (Referenzarm) 40 mg alle 2 Wochen. Der primäre Endpunkt – ACR50 in Woche 16 – wurde bei 43,9 % der Patienten unter BKZ vs. 10,0 % unter Placebo erreicht, $p < 0,001$; Adalimumab: 45,7 %.

McInnes, I. et al. EULAR 2022, LB0001.

Nach einem TNF-Versagen kann man trotzdem mit einem guten Ansprechen auf IL-17-Blockade rechnen, wie eine weitere Studie mit Bimekizumab (BE COMPLETE) zeigte. In die Studie wurden Patienten mit aktiver PsA (≥ 3 schmerzhaftes und ≥ 3 geschwollene Gelenke) eingeschlossen, die auf eine Behandlung mit 1 oder 2 TNF-Inhibitoren unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die Patienten wurden im Verhältnis 2 : 1 auf Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen oder PBO randomisiert. Nach 16 Wochen war der primäre Endpunkt – ACR50 – erreicht mit: 43,4 % unter Bimekizumab vs. 6,8 % unter PBO; $p < 0,001$.

Merola, J. F. et al. EULAR 2022, OP0255.

Ein neuer IL-17-Inhibitor bei der PsA

Izokibep ist ein kleines Molekül, das in der Lage ist, eine Antikörper-ähnliche Blockade von IL-17A zu erzielen. Eine relativ kleine Größe (etwa ein Zehntel der Antikörper-Größe) kann mit einigen (potentiellen) Vorteilen einhergehen, wie z. B. eine bessere Gewebegängigkeit und eine geringere Immunogenität. Auf dem EULAR-Kongress wurde eine Phase-II-Studie mit Izokibep bei der PsA präsentiert. Die eingeschlossenen PsA-Patienten mussten ≥ 3 geschwollene und ≥ 3 schmerzhaftes Gelenke sowie ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorangegangene NSAID-, csDMARD- oder TNF-Inhibitor-Therapie aufweisen. In der Studie wurde Izokibep 80 mg oder 40 mg oder Placebo zweiwöchentlich subkutan verabreicht. In Woche 16 betrug

die ACR50-Ansprechrates (der primäre Endpunkt) 52 % in der 80-mg-Gruppe, 48 % in der 40-mg-Gruppe und 13 % in der Placebogruppe.

Behrens, F. et al. EULAR 2022, OP0258.