

# Frühdiagnose und neue Therapeutische Aspekte der Spondyloarthritiden

**Prof. Dr. med. Stefan Schewe**

Rheumaeinheit, Medizinische Poliklinik Innenstadt  
Klinikum der Universität München

Die Spondyloarthritiden (Spondylarthropathien), hierzu gehören die Spondylitis ankylosans AS, reaktive Arthritis reA, Psoriasis Arthritis PsA, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, juvenile Spondylarthritis, undifferenzierte Spondylarthropathie mit deutlichen Überlappungsbereichen zwischen diesen Erkrankungen, sind klinisch gekennzeichnet durch den entzündlichen Kreuzschmerz, die Sakroiliitis und Spondylitis, periphere Arthritis der großen Gelenke der unteren Extremität, Fingerendgelenkarthritis, Sternoclavicular- bzw. Sternocostalarthritis, Daktylitis, Enthesitis, Psoriasis vulgaris und Uveitis anterior, als genetischer Marker der Wirbelsäulenbeteiligung ist HLA-B27 nachweisbar, als Auslöser sind Infektionserkrankungen wahrscheinlich. In der Bildgebung sind zwei möglicherweise nur bedingt voneinander abhängige pathophysiologische Mechanismen am Gelenk zu isolieren, einerseits erosive, den Knochen destruierende Veränderungen, andererseits hyperostosierende Veränderungen (Syndesmophytenbildung, Ankylose), die nebeneinander ablaufen und unterschiedlich durch TNF-Blockade beeinflussbar sind. Die primäre Lokalisation dieser Veränderungen ist die fibrocartilaginäre Entese, der Übergang von Sehnen auf den Knochen, wo einerseits hohe mechanische Belastungen auftreten, andererseits limitierte Durchblutungsverhältnisse eine Rolle spielen, erst sekundär scheint es zur Osteitis (Knochenmarködem im MRT) und Synovitis zu kommen. Neue pathogenetisch Zytokininteraktionen, produziert von mesenchymalen Zellen, die möglicherweise zukünftig bedeutsam sein werden, sind Dickkopf 1 (DKK1) für die erosiven Veränderungen (verstärkte Osteoklasten Proliferation bei Hemmung der Osteoblasten z.B. bei der rheumatoiden Arthritis) und Wingless Proteine (Wnt) für die hyperostosierenden Veränderungen (verstärkt die Osteoblasten Proliferation, wird durch TNF-Alpha und DKK-1 blockiert). Zukünftige therapeutische Beeinflussungen dieser Zytokine werden vielleicht die Therapie der Spondylarthropathien verändern. Der Verlauf der Symptomatik dieser Krankheitsgruppe ist hoch variabel, deutlich variabler als bei der rheumatoiden Arthritis, von selbst limitierenden Schüben ohne

jede Destruktion (ca. 30 bis 50% der Fälle) bis zu chronisch rasch progredienten Destruktionen. Die Therapie hat sich an diesen Verläufen zu orientieren. Gute Prädiktoren dieser Verläufe existieren derzeit noch nicht, deshalb ist die konsequente Kontrolle aller Patienten mit einer Spondylarthropathie auch für jede Therapieentscheidung essentiell. Klinische Hinweise einer rascheren Progression sind jedoch gegeben aus der Anzahl der betroffenen Gelenke (z.B. Polyarthrit der PsA), persistent aktive Erkrankung (hohe Entzündungsparameter), verlängerte Morgensteifigkeit (BASDAI), schlechte Funktion (BASFI), erosive Veränderungen schon bei der Diagnose und Nichtansprechen auf eine NSAR-Therapie. Auch in Zukunft bleiben die Bewegungstherapie und physikalisch medizinische Methoden bei den Spondylarthropathien von großer Bedeutung, da diese die Ankylose im weiteren Verlauf beeinflussen können, gute klinische Studien liegen dazu allerdings nicht vor. Nicht mehr ganz neu ist die Feststellung, dass eine konsequente einer bedarfsangepassten Therapie mit NSAR auch in Richtung Ankylose beim Morbus Bechterew überlegen ist (Wanders Studie), allerdings ist diese Studie bisher nicht bestätigt worden, NSAR alleine sind nur bei ca. 30-40% der AS Patienten ausreichend wirksam. Ebenso nicht neu ist die Erkenntnis, dass alle herkömmlichen Basismedikament (Sulfasalazin, Methotrexat u.a.) vermutlich nicht wirksam die Entzündung an der Wirbelsäule (Sacroiliakalarthrit, Entzündung der Facettengelenke, Spondylitis, Enthesitis) unterdrücken können, jedoch bei der peripheren Arthritis dieser Erkrankungsgruppe wirksam sind. Leflunomid zeigt eine leichtgradige, aber eindeutig nachweisbare Wirkung auf die PsA und auch auf die Psoriasis, nicht jedoch auf die AS (Langzeitverlauf der Kaltwasser Studie). Die Kombination aus Cyclosporin A und Methotrexat ist bei PsA leichtgradig wirksamer als die Einzeltherapien (die einzige Kombinationsstudie mit DMARDs bei den Spondylarthropathien). Mit den TNF-Alpha Blockern kann in hohem Maße die nachweisbare Entzündung (am Gelenk, der Wirbelsäule und an der Entese) blockiert werden, neue Studien beweisen den über Jahre anhaltenden Effekt dieser Therapie, allerdings führt der Stopp dieser Therapie in praktisch allen Fällen zu einem Rezidiv der Entzündung (für die AS innerhalb von einem Jahr nachgewiesen), die hoch mit Schmerz und Funktionseinschränkung assoziiert ist. Unbeantwortete Fragen sind durch weitere klinische Studien zu lösen: Frühtherapie der PsA (TNF-Blocker sind bisher nur bei der Polyarthrit eingesetzt worden, die Wirksamkeit von Methotrexat ist nicht ausreichend belegt), wenn nur eine Mon-Oligoarthrit vorliegt,

wenn eine Daktylitis oder Enthesitis im Vordergrund des Beschwerdebildes steht (klinische Erfahrungen sprechen allerdings für ein gutes Ansprechen der TNF-Blocker bei der Enthesitis), Dauer der Therapie mit TNF-Blockern, klinischer Verlauf unter TNF-Blockern (getrennt für Erosion und Hyperostose), Therapie der DIP-Polyarthritis (Transversalbefall) u.a. Die Blockierung bzw. Modulation der T-Zell-Antwort ist zumindest für die Psoriasis und teilweise für die PsA eine Option zur TNF-Blockade. Weitere Zielantigene bei der PsA Therapie werden diskutiert: Adhäsionsmoleküle, Chemokine wie IL-1, IL-6, IL-17 u.a. Die Wirksamkeit der PsA Therapie am Gelenk und der Haut ist oftmals unterschiedlich, für den Rheumatologen wichtige Beispiele einer deutlichen Verstärkung der Psoriasis unter einer antientzündlichen Therapie sind die Steroide (die möglichst nicht systemisch appliziert, sondern wenn überhaupt nur lokal injiziert werden sollten) und die Antimalaria-Mittel. Die Nebenwirkung einer Psoriasis ähnlichen Erkrankung unter TNF-Alpha-Blockade scheint eher mit einer Aktivierung von Streptokokken/Staphylokokken in der Haut unter dieser Therapie zu erklären sein.