

„Treat to target“ Empfehlungen bei Spondyloarthritis (SpA) des Arbeitskreises Spondyloarthritis der ÖGR

Wenn bei Patientinnen und Patienten die Diagnose einer Spondyloarthritis gestellt wird, stellt sich die Frage nach dem therapeutischen Vorgehen. Eine internationale Gruppe von Rheumatologen aus Europa und Nordamerika hat deshalb Empfehlungen für eine zielgerichtete („treat to target“) Therapie der axialen und peripheren Spondyloarthritis einschließlich der Psoriasisarthritis ausgearbeitet. Diese Empfehlungen wurden 2017 publiziert und dienen als Grundlage für Empfehlungen zur zielgerichteten Behandlung von Patienten mit einer Spondyloarthritis in Österreich [1].

Übergeordnete Prinzipien:

- A. *Bei Vorliegen einer Spondyloarthritis muss das Behandlungsziel auf einer gemeinsamen Entscheidung von Patienten und Rheumatologen beruhen.*
In einem Gespräch sollte die behandelnde Rheumatologin oder der behandelnde Rheumatologe dem Patienten mögliche Behandlungsziele vorschlagen und zusammen mit dem Patienten festlegen. Das angestrebte Behandlungsziel kann in Abhängigkeit von der Diagnose, vom Krankheitsstadium und von vorhandenen Komorbiditäten von einer Krankheitsremission bis zu einem Krankheitszustand mit erträglichen Schmerzen und tolerabler Krankheitsprogression reichen. Generell wird der behandelnde Arzt versuchen, mit dem Patienten einen entzündungsfreien Zustand als Behandlungsziel festzulegen.
- B. *Die zielgerichtete Behandlung der Spondyloarthritis durch die Messung der Krankheitsaktivität mit nachfolgender Adaptation der Therapie verbessert das Endergebnis der Behandlung.*
Da mehrere Studiendaten darauf hinweisen, dass eine niedrige Krankheitsaktivität mit einer geringeren Verschlechterung der körperlichen Funktion einhergeht, empfiehlt der Arbeitskreis Spondyloarthritis dass bei jedem Patienten mit einer Spondyloarthritis die Krankheitsaktivität bestimmt und bei fehlender Erreichung des vereinbarten Behandlungszieles die Therapie adaptiert werden.
- C. *Spondyloarthritis einschließlich der Psoriasisarthritis sind häufig komplexe systemische Erkrankungen; bei Bedarf sollte die Behandlung von muskuloskelettalen und extraskelettalen Manifestationen zwischen Rheumatologen und anderen Spezialisten (wie beispielsweise Dermatologen, Gastroenterologen, Ophthalmologen) koordiniert werden.*
Treten bei Patientinnen und Patienten erstmals extraskelettale Symptome an den Augen, an der Haut oder im Gastrointestinaltrakt auf, sollten die Patienten zur Sicherung der Diagnose einer extraskelettalen Manifestation den jeweiligen Fachdisziplinen vorgestellt werden. Gastroenterologen, Dermatologen oder Ophthalmologen sollten auch zur Therapieoptimierung von extraskelettalen Manifestationen der Erkrankung beigezogen werden.
- D. *Das primäre Behandlungsziel von Patienten mit axialer oder peripherer Spondyloarthritis und/oder Psoriasisarthritis ist die Maximierung der langfristigen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der sozialen Teilhabe durch Kontrolle der Symptome, Verhinderung von strukturellen Schäden, Normalisierung oder Erhalt der Funktionsfähigkeit, Vermeidung von Toxizitäten und Minimierung von Komorbiditäten.*

Patienten mit Spondyloarthritis sollten möglichst uneingeschränkt den Alltag, die Freizeit und den Beruf bewältigen können und einen ungestörten Nachtschlaf haben. Die Behandlung von Symptomen und funktionellen Einschränkungen zur Erreichung dieses Ziels sollte jedoch die durch die Behandlung erreichte Lebensqualität nicht wieder aufheben.

- E. *Die Beseitigung bzw. Reduktion von Entzündung ist wichtig, um die Behandlungsziele zu erreichen.*

Mehrere Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis eine fortschreitende Ankylosierung besonders beim Vorliegen von Zeichen der aktiven Erkrankung in der MRT und/oder laborchemisch auftritt. Die Unterdrückung der entzündlichen Aktivität der Spondyloarthritis führt deshalb nicht nur zu einer Reduktion der klinischen Symptomatik der Spondyloarthritis sondern auch zu einer Reduktion von funktionellen Einschränkungen, Invalidisierung und erhöhter Mortalität. Der Arbeitskreis Spondyloarthritis legt deshalb großen Wert auf das Behandlungsziel eines entzündungsfreien Zustandes beim Patienten.

Empfehlungen:

1. *Ein wesentliches Behandlungsziel sollte die klinische Remission bzw. die Inaktivität von muskuloskelettalen (Arthritis, Daktylitis, Enthesitis, axiale Erkrankung) und von extraartikulären Manifestationen sein.*

Eine zumindest partielle klinische Remission/inaktive Erkrankung der Spondyloarthritis liegt dann vor, wenn bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis für die Domänen globale Krankheitsaktivität beurteilt durch die Patienten, Schmerz, Funktion und Entzündung auf einer Skala von 0-10 der Wert 2 oder niedriger angegeben wird [2]. Von einer inaktiven Erkrankung kann man auch dann sprechen, wenn der Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (ASDAS) weniger als 1,3 beträgt [3]. Die Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Schmerzempfindens durch den Patienten erfolgt anhand einer Visual Analogue Scala (VAS) von 0-10. Die Funktion wird mit dem Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) und die entzündliche Aktivität durch die Fragen 5 und 6 im Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) erhoben. Die Indices und der ASDAS können von der ÖGR-Homepage heruntergeladen werden.

Um bei Vorliegen einer Psoriasisarthritis das Ziel einer minimalen Krankheitsaktivität zu erreichen, darf nicht mehr als 1 geschwollenes oder druckschmerzhaftes Gelenk vorliegen. Eine Enthesitis darf nur an einer Stelle vorliegen und eine Daktylitis sollte nicht vorhanden sein.

In das Behandlungsziel sollen auch extraskelettale Manifestationen einbezogen werden. Nach den Vorstellungen des Arbeitskreises Spondyloarthritis sollte eine begleitende Psoriasis weniger als 3% der Körperoberfläche bedecken, eine Uveitis nicht häufiger als 2 Mal pro Jahr auftreten und keine Komplikationen verursachen und eine chronisch entzündliche Darmerkrankung sollte sich in Remission befinden.

2. *Das Behandlungsziel sollte entsprechend der aktuellen klinischen Manifestationen der Erkrankung individuell festgelegt werden.*

Die Manifestationsformen einer Spondyloarthritis erstrecken sich von einer monolokulären Daktylitis über eine axiale Spondyloarthritis bis hin zu einer Kombination aus Polyarthritis mit Enthesitiden, Spondylarthritis und extraskelettalen Manifestationen. Je nach den vorhandenen Manifestationen sollten mit dem Patienten

entsprechende Behandlungsziele festgelegt und diese dann mit dem Ziel einer Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität verfolgt werden.

3. *Klinische Remission/inaktive Erkrankung ist als das Fehlen relevanter klinischer und serologischer Entzündungsaktivität definiert.*

Bei einer klinischen Remission oder inaktiven Erkrankung sollten beim Patienten keine Zeichen einer entzündlichen Aktivität der Spondyloarthritis mehr vorliegen. Beim Patienten sollten keine entzündlichen Gelenks- und Wirbelsäulenschmerzen erhebbar sein und auch laborchemisch sollten keine Hinweise mehr auf eine entzündliche Aktivität bestehen. Befunde der Bildgebung (Sonographie, MRT) können aus unserer Sicht – falls vorhanden – in die Beurteilung einer Remission/inaktiven Erkrankung einfließen. Extraskelletale Manifestationen der Spondyloarthritiden sollen bei der Beurteilung einer Remission der Erkrankung ebenfalls berücksichtigt werden.

4. *Das Erreichen einer niedrigen/ minimalen Krankheitsaktivität kann ein alternatives Behandlungsziel sein.*

Bei Patienten mit aktiver Spondyloarthritis und Unverträglichkeit von konventionellen Basistherapeutika sowie Biologika und bei Patienten mit Komorbiditäten sowie erhöhter Infektneigung kann das Ziel einer Krankheitsremission auf Grund eingeschränkter therapeutischer Möglichkeiten oft nicht erreicht werden. In diesem Fall sollten bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis eine niedrige und bei Psoriasisarthritis eine minimale Krankheitsaktivität angestrebt werden. Eine niedrige Krankheitsaktivität ist bei axialer Spondyloarthritis erreicht, wenn der ASDAS zwischen 2,1 und 1,3 zu liegen kommt. Bei Psoriasisarthritis liegt eine minimale Krankheitsaktivität dann vor, wenn 5 der 7 folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- 1) Zahl der druckschmerzhaften Gelenke ≤ 1
- 2) Zahl der geschwollenen Gelenke ≤ 1
- 3) Zahl der Enthesitiden ≤ 1
- 4) Schmerz auf der VAS ≤ 15 mm
- 5) Krankheitsaktivität beurteilt durch den Patienten ≤ 20 mm
- 6) Health Assessment Questionnaire (HAQ) $\leq 0,5$ und
- 7) Psoriasis Area Severity Index (PASI) oder Body Surface Area (BSA) ≤ 3 .

5. *Die Krankheitsaktivität sollte anhand von klinischen Symptomen und Zeichen sowie serologischen Entzündungsparametern gemessen werden.*

Bei axialer Spondyloarthritis kann die klinische Krankheitsaktivität durch die Erhebung eines entzündlichen Rückenschmerzes, des ASDAS, des BASFI und des Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) sowie durch die Messung der laborchemischen Entzündungsparameter CRP und/oder BSG gut eingeschätzt werden. MR-tomographische Befunde können – falls vorhanden – in die Beurteilung der entzündlichen Aktivität einfließen.

Bei der Psoriasisarthritis stellt sich die grundsätzliche Frage, ob die unterschiedlichen Manifestationen einzeln auf eine vorhandene Aktivität hin überprüft werden sollen oder ob die Erhebung eines globalen Scores für die Beurteilung der Krankheitsaktivität ausreicht. Die Mitglieder des Arbeitskreises Spondyloarthritis sind der Ansicht, dass zur Messung der Krankheitsaktivität der Psoriasisarthritis die verschiedenen skelettalen Manifestationen (Arthritis, Enthesitis, Daktylitis, Spondylitis) erfasst und extraskelletale Manifestationen berücksichtigt werden sollen. Manifestiert sich die Psoriasisarthritis als Gelenkerkrankung ist zur Beurteilung der Krankheitsaktivität die Erhebung des Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA)

Score zu bevorzugen. Bei der Psoriasisarthritis und peripheren Spondyloarthritis können sonographische und eventuell auch MR-tomographische Befunde zur Beurteilung der Krankheitsaktivität herangezogen werden.

- 6. In der klinischen Praxis sollten zur Erfassung der muskuloskelettalen, dermalen und von anderen extraskelettalen Krankheitsaktivitäten validierte Messmethoden verwendet werden, um Behandlungsentscheidungen und das Therapieziel zu definieren. Wie oft die Krankheitsaktivität gemessen werden soll, hängt von der Höhe der Krankheitsaktivität ab.*

Bei der axialen Spondyloarthritis liegen mit dem ASDAS, dem BASDAI mit einem Akut-Phase Parameter, dem BASFI und dem Ankylosing Spondylitis Health Index (AS-HI) validierte Messinstrumente zur Beurteilung der Krankheitsaktivität vor. Auch für die Psoriasisarthritis liegt mit dem DAPSA ein validiertes Messinstrument zur Beurteilung der Krankheitsaktivität an den Gelenken vor [4]. Für die Beurteilung der Aktivität von Enthesitiden kann der Leeds Enthesitis Index [5] verwendet werden. Zur Beurteilung des Ausmaßes von Daktylitiden liegt zwar der Leeds Daktylitis Index vor [4]; da er wegen des zeitlichen Aufwandes in der Klinik nicht praktikabel ist, empfehlen die Mitglieder des Arbeitskreises Spondyloarthritis nur die Bestimmung der Anzahl der Finger und/oder Zehen mit Daktylitis. Bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität soll darauf geachtet werden, dass nicht-entzündliche Symptome am Bewegungsapparat die globalen Parameter der Krankheitsaktivität beeinflussen und deshalb nicht immer zur Aktivitätsbeurteilung herangezogen werden können. Die Aktivität der Psoriasis sollte im klinischen Alltag durch die Bestimmung der befallenen Hautoberfläche beurteilt werden. Zudem sollte das Auftreten einer Uveitis oder einer aktiven chronisch entzündlichen Darmerkrankung vermerkt werden.

- 7. Bei der axialen Spondyloarthritis sollte der ASDAS und bei der Psoriasisarthritis der DAPSA oder die minimale Krankheitsaktivität (MDA) als Methode zur Erreichung des Therapiezieles bevorzugt verwendet werden.*

Der ASDAS sollte zur Messung der Krankheitsaktivität der axialen SpA herangezogen werden, da er ein gewichteter Score ist und mit dem C-reaktiven Protein einen objektiven Parameter der Krankheitsaktivität enthält [6]. Zudem gibt der ASDAS Auskunft über die zu erwartende radiologische Progression der axialen Spondyloarthritis und korreliert mit dem im MRT nachweisbaren Ausmaß des Knochenmarködems [7].

Die beste Methode zur Messung der Krankheitsaktivität der Psoriasisarthritis ist umstritten, da sich die Psoriasisarthritis klinisch sehr heterogen manifestieren kann und alle verfügbaren Messmethoden nur Teilaspekte des klinischen Spektrums erfassen. Mit dem DAPSA wird ein einfach zu handhabender und im klinischen Alltag einsetzbarer Summationsscore zur Messung der Krankheitsaktivität vorgeschlagen. Der DAPSA beurteilt allerdings vorwiegend die Krankheitsaktivität der Psoriasisarthritis an den peripheren Gelenken. Die Bestimmung der MDA inkludiert neben der Arthritis auch die Enthesitis und die Psoriasis in die Beurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasisarthritis. Die MDA sollte somit zur Erreichung des Therapieziels gegenüber dem DAPSA Score bevorzugt eingesetzt werden.

- 8. Das gesteckte Therapieziel und die Methode zur Messung der Krankheitsaktivität sollten von den vorhandenen Patientenumständen, Komorbiditäten und dem Risiko der Therapie abhängig gemacht werden.*

Bei vorhandenen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder einer chronischen Niereninsuffizienz mit den dadurch eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten

sowie Ablehnung einer vorgeschlagenen Medikation durch den Patienten ist das Therapieziel einer Krankheitsremission oder einer MDA oft nicht erreichbar. In einem solchen Fall muss das Therapieziel einer MDA verlassen und ein anderes Therapieziel gewählt werden. Zur Beschreibung des alternativen Therapieziels muss auch eine andere Methode der Messung der Krankheitsaktivität (z.B. ASDAS, DAPSA) gewählt werden.

9. *Zusätzlich zu klinischen und laborchemischen Parametern sollten auch Ergebnisse von bildgebenden Verfahren zur Führung der Patienten herangezogen werden.*

Bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis sollten projektionsradiographische Verlaufskontrollen der Wirbelsäule und des Beckens alle 5 Jahre und bei klinisch bestehender aktiver Erkrankung alle 2 Jahre durchgeführt werden, um eine fortschreitende Ossifikation erkennen zu können. Sollte die Krankheitsaktivität der axialen Spondyloarthritis klinisch und laborchemisch nicht ausreichend gut einschätzbar sein, kann zur Beurteilung der Krankheitsaktivität auch das Ergebnis einer MRT der Sakroiliakalgelenke und/oder der Wirbelsäule herangezogen werden. Auch bei der peripheren Spondyloarthritis und der Psoriasisarthritis sollten in Abhängigkeit von der klinischen Krankheitsaktivität projektionsradiographische Verlaufuntersuchungen der betroffenen Extremitätenabschnitte alle 6 Monate bis 2 Jahre erfolgen, um erosive und proliferative Veränderungen rechtzeitig zu erkennen. Bei peripherer Spondyloarthritis und Psoriasisarthritis können zur Einschätzung der entzündlichen Aktivität von Arthritiden, Enthesitiden und Daktylitiden auch sonographische Untersuchungen durchgeführt werden.

MR-tomographische Untersuchungen zur Beurteilung der Krankheitsaktivität einer peripheren Spondyloarthritis oder einer Psoriasisarthritis sind nur bei sonographisch nicht eindeutigen Befund angezeigt.

10. *Wenn das Behandlungsziel erreicht ist, sollte dieses idealerweise während des gesamten Krankheitsverlaufes beibehalten bleiben.*

Wenn bei Patienten mit axialer oder peripherer Spondyloarthritis das Therapieziel einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität erreicht werden kann, sollte dieses permanent aufrecht erhalten werden, da nur dadurch eine funktionelle und/oder radiologische Verschlechterung der Erkrankung vermieden werden kann. Wenn das primäre Behandlungsziel nicht in der Erreichung einer Remission/niedrigen Krankheitsaktivität lag, sollte dieses Ziel jedoch im weiteren Krankheitsverlauf nach Möglichkeit immer wieder angepeilt werden.

11. *Der Patient soll in die Diskussion über das Behandlungsziel und die Vorteile sowie Risiken einer zielgerichteten Therapie eingebunden und ausreichend informiert werden.*

Den Patienten mit axialer oder peripherer Spondyloarthritis sollen die Gründe für eine zielgerichtete, mit Remission oder niedriger Krankheitsaktivität einhergehende, Therapie erläutert werden. Den Patienten sollte der Zusammenhang zwischen einer hohen Krankheitsaktivität und der dadurch fortschreitenden klinischen und radiologischen Funktionseinschränkung erklärt werden, damit diese eventuell notwendige Therapieeskalationen mittragen.

Referenzen:

1. Smolen JS, Schols M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, Kavanaugh A, Landewe R, Mease P, Sieper J, Stamm T, Wit M, Aletaha D, Baraliakos X, Betteridge N, Bosch FVD, Coates LC, Emery P, Gensler LS, Gossec L, Helliwell P, Jongkees M, Kvien TK, Inman RD, McInnes IB, Maccarone M, Machado PM, Molto A, Ogdie A, Poddubnyy D, Ritchlin C, Rudwaleit M, Tanew A, Thio B, Veale D, Vlam K, Heijde DV, Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.*2017; .
2. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M, Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.*2001; 44(8):1876-86.
3. Machado P, Landewe R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.*2011; 70(1):47-53.
4. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS, Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.*2010; 69(8):1441-7.
5. Healy PJ, Helliwell PS, Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*2008; 59(5):686-91.
6. Machado P, Landewe RB, Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Hsu B, Baker D, van der Heijde D, MRI inflammation and its relation with measures of clinical disease activity and different treatment responses in patients with ankylosing spondylitis treated with a tumour necrosis factor inhibitor. *Ann Rheum Dis.*2012; 71(12):2002-5.
7. Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, de Hooze M, Micheroli R, Exer P, Kissling RO, Tamborrini G, Wildi LM, Nissen MJ, Zufferey P, Bernhard J, Weber U, Landewe RBM, van der Heijde D, Ciurea A, TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis.*2017; .