

Aus dem

CharitéCentrum für Innere Medizin mit Gastroenterologie und
Nephrologie (CC 13)

Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und
Rheumatologie (einschl. Arbeitsbereich Ernährungsmedizin)

Direktorin: Prof. Dr. med. Britta Siegmund

Leiter der Rheumatologie: Prof. Dr. med. Denis Poddubnyy

Habilitationsschrift

Diagnostik, Therapie und Verlaufsbeurteilung der axialen Spondyloarthritis

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin und Rheumatologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Fabian Nikolai Proft
Geboren in Berlin

Eingereicht: September 2021

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: PD Dr. med. Arnd Kleyer

2. Gutachter/in: PD Dr. med. Uta Kiltz

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
I. Abkürzungsverzeichnis	4
II. Abbildungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1 <i>Axiale Spondyloarthritis</i>	8
1.1.1 Konzept der axialen Spondyloarthritis.....	8
1.1.2 Klinische Präsentation der axialen Spondyloarthritis.....	11
1.1.3 Pathogenese der axialen Spondyloarthritis.....	14
1.1.4 Epidemiologie der axialen Spondyloarthritis.....	14
1.1.5 Klassifikation der axialen Spondyloarthritis.....	15
1.1.6 Diagnostik der axialen Spondyloarthritis.....	16
1.1.7 Therapie der axialen Spondyloarthritis.....	17
1.1.8 Verlaufsbeurteilung der axialen Spondyloarthritis.....	20
2. Zielsetzung dieser Arbeit	22
3. Ergebnisse der eigenen Arbeiten	24
<i>Diagnostik der axialen Spondyloarthritis</i>	24
3.1 <i>Vergleich eines online-basierten Selbstüberweisungsinstruments mit einer etablierten Arztzuweisungsstrategie zur Früherkennung von Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer axialen SpA (Arbeit 1)</i>	24
3.2 <i>Diagnosestellung bei der axialen Spondyloarthritis: Abschätzung der Krankheitswahrscheinlichkeit bei Patienten mit a priori unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer axSpA Diagnose (Arbeit 2)</i>	33
<i>Therapie der axialen Spondyloarthritis</i>	42
3.3 <i>Anhaltende klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Etanercept bei Patienten mit früher axialer Spondyloarthritis: 10-Jahres Daten der ESTHER Studie (Arbeit 3)</i>	42
3.4 <i>Studienprotokoll: Vergleich des Effekts einer zusätzlichen NSAR Therapie zusätzlich zu einer TNFi Therapie im Vergleich zu einer TNFi Monotherapie auf die knöcherne Progression an der Wirbelsäule über den Zeitraum von 2 Jahren bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis (CONSUL) – eine offene, multizentrische, randomisiert-kontrollierte, klinische Studie (Arbeit 4)</i>	58
<i>Verlaufsbeurteilung der axialen Spondyloarthritis</i>	66
3.5 <i>Validierung des ASDAS-Q, basierend auf der Verwendung eines CRP Schnelltestes bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis (Arbeit 5)</i>	66
4. Diskussion	74
5. Zusammenfassung	83
6. Literaturverzeichnis	85
III. Danksagungen	97
IV. Erklärung	98

I. Abkürzungsverzeichnis

AS	ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Scores
ASDAS-Q	ASDAS-Quick
axSpA	axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity-Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional-Index
bDMARDs	biological disease modifying antirheumatic drugs
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CONSUL	COmparison of the effect of treatment with Nonsteroidal anti-inflammatory drugs added to anti-tumour necrosis factor a therapy versus anti-tumour necrosis factor a therapy alone on progression of StrUctural damage in the spine over two years in patients with ankyLosing spondylitis
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRP	C-reaktives Protein
csDMARDs	conventional disease modifying antirheumatic drugs
CT	Computertomographie
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
EMMs	extra-muskuloskelettale Manifestationen
ERS	entzündlicher Rückenschmerz
ESTHER	Etanercept versus Sulfasalazine in Early Axial Spondyloarthritis
HLA-B27	humanes Leukozyten Antigen B27
IL-17i	Interleukin-17-Inhibitoren
JAKi	Januskinase-Inhibitor
mNYc	modifizierte New York Kriterien
MRT	Magnetresonanztomographie
nr-axSpA	nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis
NSAR	Nicht-Steroidale-Antirheumatika
OSI	online Selbstüberweisungsinstrument
perSpA	periphere Spondyloarthritis
PsA	Psoriasis Arthritis
r-axSpA	radiographische axiale Spondyloarthritis
ReA	Reaktive Arthritis
SIG	Sakroiliakalgelenke
SpA	Spondyloarthritiden
TNFi	Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor
T2T	Treat-to-Target
uSpA	undifferenzierte Spondyloarthritis

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Konzept der Spondyloarthritiden modifiziert nach Proft und Poddubnyy.

Abbildung 2: Einteilung der Spondyloarthritiden anhand des führenden Beschwerdebildes

Abbildung 3: Stadien der axialen Spondyloarthritis.

Abbildung 4: Prozess der Verknöcherung bei axialer Spondyloarthritis.

Abbildung 5: Modifizierte New York Kriterien (mNYC) der ankylosierenden Spondylitis.

Abbildung 6: Röntgenologische Graduierung der Sakroiliitis.

Abbildung 7: Diverse Kriterien für die Definition des entzündlichen Rückenschmerzes.

Abbildung 8: Extra-muskuloskelettale Manifestationen (EMMS) bei der axialen Spondyloarthritis.

Abbildung 9: ASAS Klassifikationskriterien der axialen Spondyloarthritis.

Abbildung 10: Management der axialen Spondyloarthritis anhand internationaler Empfehlungen.

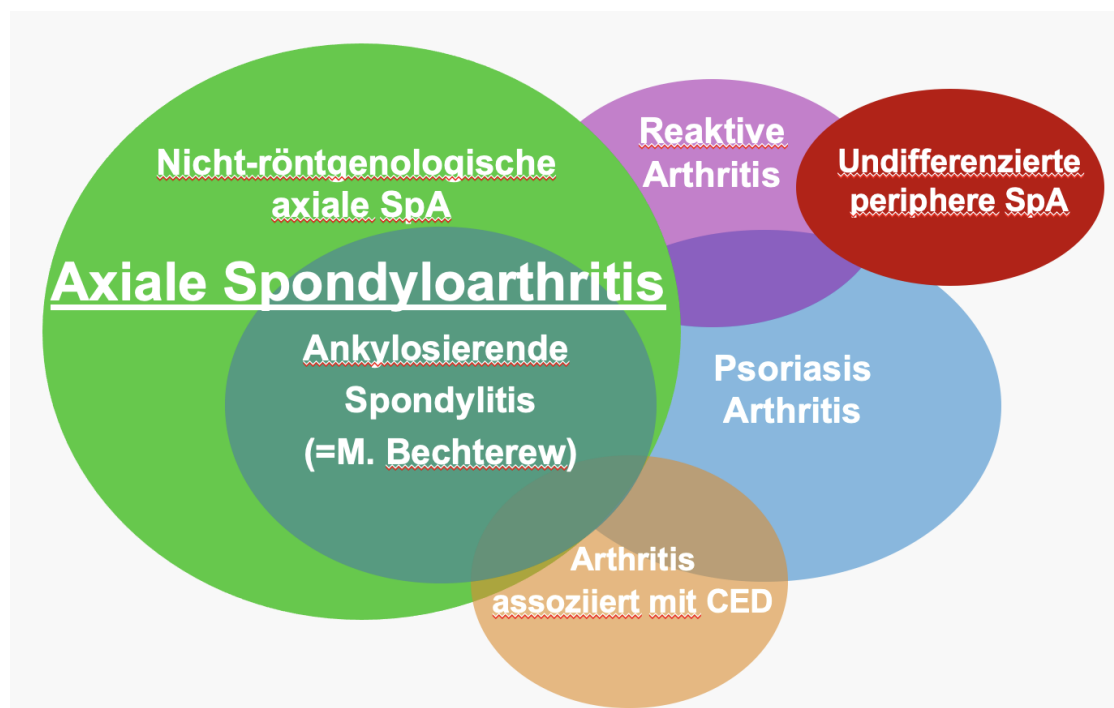
***Anmerkung:** In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

1. Einleitung

Unter dem Oberbegriff der Spondyloarthritiden (SpA) versteht man eine heterogene Gruppe entzündlich-rheumatischer, immunvermittelter Erkrankungen. [1, 2] Zu dieser Gruppe werden neben der peripheren Spondyloarthritis (perSpA) und der axialen Spondyloarthritis (axSpA) auch die Psoriasis Arthritis (PsA), die reaktive Arthritis (ReA), die mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) assoziierte Arthritis (auch als enteropathische Arthritis bezeichnet) sowie die undifferenzierte Spondyloarthritis (uSpA) gezählt. [3] Hierbei kommt es zu diversen Überschneidungen zwischen diesen Erkrankungen:

Abbildung 1: Konzept der Spondyloarthritiden modifiziert nach Proft und Poddubnyy

[3]



Die klinische Beschwerdesymptomatik umfasst insbesondere Schmerzen, Steifigkeit und Funktionseinschränkungen im Bereich des Rückens sowie der Sakroiliakalgelenke (SIG), welche durch entzündliche Prozesse in diesen Bereichen hervorgerufen werden sowie Schmerzen und Funktionseinschränkungen im Bereich

der peripheren Gelenke, welche durch Gelenkentzündungen (=Arthritis) sowie entzündliche Veränderungen gelenkbezogener Strukturen (=Enthesitis und/oder Daktylitis) bedingt sind. Je nach der führenden Manifestation werden die Spondyloarthritiden eingeteilt in axSpA - wenn die Beschwerden am Achsenskelett im Vordergrund stehen – sowie die perSpA - wenn Beschwerden der peripheren Gelenke und gelenknahen Strukturen im Vordergrund stehen.

Abbildung 2: Einteilung der Spondyloarthritiden anhand des führenden Beschwerdebildes [1]

Konzept der Spondyloarthritiden (SpA)

<u>Prädominant axiale SpA</u>	<u>Prädominant periphere SpA</u>
<ul style="list-style-type: none"> ❖ nicht-röntgenologische axiale SpA (nr-axSpA) ❖ radiographische axiale SpA (r-axSpA) 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Reaktive Arthritis ❖ Psoriasis Arthritis ❖ Arthritis bei CED ❖ Undifferenzierte SpA

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Beschwerden am Skelettsystem, kommt es bei der SpA zu einem gehäuften Auftreten sogenannter extra-muskuloskelettaler Manifestationen (EMMs). [4] Zu diesen zählen neben der Psoriasis der Haut, entzündliche Beteiligungen des Auges (Uveitis / Iritis / Skleritis) sowie des Gastrointestinal Trakts (Morbus Crohn / Colitis Ulcerosa). [1, 2, 4]

Darüber hinaus treten bestimmte Begleiterkrankungen bei Patienten* mit axSpA gehäuft auf. So besteht eine erhöhte Prävalenz für Depressionen, Herzinsuffizienz,

Osteoporose, Hypertonie, Hyperlipidämie, chronische Atemwegserkrankungen und Adipositas. [5-7] Das Auftreten von Komorbiditäten ist einerseits mit einer erhöhten Krankheitsaktivität[6] und andererseits mit einem schlechteren Ausgang bis hin zu einer erhöhten Mortalität assoziiert. [7]

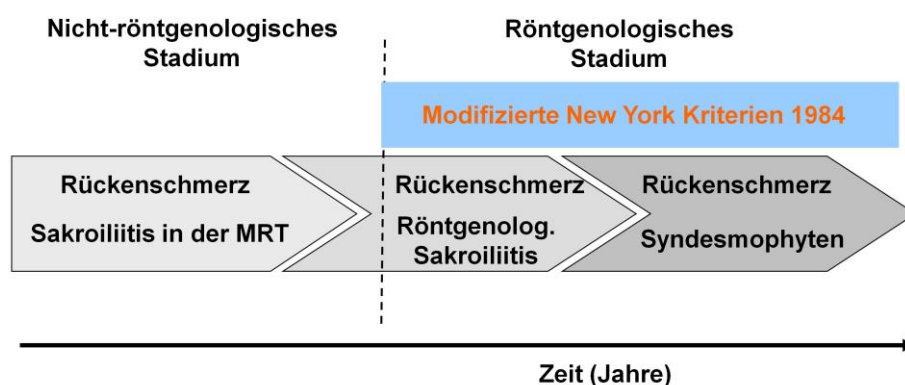
1.1 Axiale Spondyloarthritis

1.1.1 Konzept der axialen Spondyloarthritis

Unter dem Oberbegriff der axialen Spondyloarthritis (axSpA) werden zwei Diagnosen zusammengefasst: einerseits die radiographische axiale Spondyloarthritis (r-axSpA), welche früher auch als ankylosierende Spondylitis (AS) oder Morbus Bechterew bezeichnet wurde sowie die nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA) (siehe auch Abbildung 2). Hierbei kann die nr-axSpA als eine frühe oder mildere Ausprägung der Erkrankung verstanden werden und die r-axSpA als das Vollbild der Erkrankung, welche nach einem längeren Verlauf eintritt. [1, 3, 8]

Abbildung 3: Stadien der axialen Spondyloarthritis [8, 9]

Axiale Spondyloarthritis



Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum 2005;52:1000-8 (mit Genehmigung)

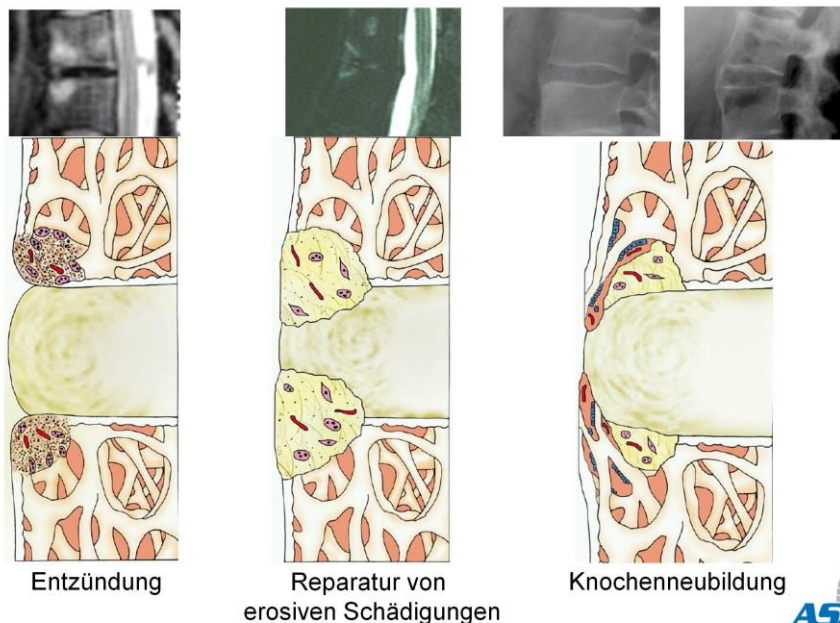


Mit freundlicher Genehmigung der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).

Nahezu ausschließlich bei Patienten mit r-axSpA kommt es im Verlauf der Erkrankung zu knöchernen Neubildungen an der Wirbelsäule im Sinne sogenannter Syndesmophyten bis hin zu einer vollständigen Verknöcherung der Wirbelsäule, welche dann auf Grund des charakteristischen Röntgenbildes als „Bambusstab-Wirbelsäule“ bezeichnet wird. [10, 11] Dieser Vorgang wird als ein Prozess verstanden, bei dem initial die entzündlichen Veränderungen stehen, welche in der Magnetresonanztomographie (MRT) als ein Knochenmarködem nachgewiesen werden können. Im weiteren Verlauf kommt es dann als Folge der abgelaufenen Entzündung zu Reparatur- und Umbauprozessen im Sinne von Fetteinlagerungen und dann zu knöchernen Neubildungen bis hin zur vollständigen Verknöcherung als Endstadium der Erkrankung. [12-15]

Abbildung 4: Prozess der Verknöcherung bei axialer Spondyloarthritis [9, 15]

Postulierte Sequenz der strukturellen Schädigung bei ankylosierender Spondylitis



Appel H & Sieper J et al. Curr Rheumatol Rep. 2008;10:356-63 (mit Genehmigung)

Mit freundlicher Genehmigung der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).

Die Unterscheidung zwischen diesen zwei Ausprägungen der Erkrankungen erfolgt anhand von konventionellen Röntgenaufnahmen der SIG: wenn bereits fortgeschrittene knöcherne Veränderungen im Bereich der SIG gesehen werden können bezeichnet man dies als r-axSpA; fehlen diese fortgeschrittenen knöchernen Veränderungen spricht man von einer nr-axSpA. [1-3, 16-23] Diese Einteilung erfolgt anhand der modifizierten New York Kriterien (mNYC), [24] bei welchen neben drei klinischen Kriterien eine Graduierung der knöchernen Veränderungen im Bereich der SIG erfolgt.

Abbildung 5: *Modifizierte New York Kriterien (mNYC) der ankylosierenden Spondylitis [9, 24]*

Modifizierte New York Kriterien für ankylosierende Spondylitis (1984)

1. Klinische Kriterien:

1. tiefsitzender Rückenschmerz und Steifigkeit für mehr als 3 Monate mit Besserung durch Bewegung, aber nicht durch Ruhe.
2. Bewegungseinschränkung der LWS in sagittaler und frontaler Ebene.
3. Einschränkung der Thoraxexkursion (alters- und geschlechts-abhängig).

2. Radiologisches Kriterium:

Sakroiliitis mindestens Grad 2 beidseits oder Grad 3-4 einseits.

Definitive ankylosierende Spondylitis liegt vor, wenn das radiologische Kriterium und 1 klinisches Kriterium erfüllt sind.

van der Linden S et al. Arthritis Rheum 1984;27:361



Mit freundlicher Genehmigung der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).

Die Graduierung reicht hier von Grad 0=normal über Grad 1=verdächtig, Grad 2=geringe Veränderungen, Grad 3=eindeutige Veränderungen bis hin zu Grad

4=schwere Veränderungen. Von dem Vorliegen einer sicheren radiographischen Sakroiliitis spricht man, wenn einseitig mindestens Veränderungen entsprechend einem Grad 3 oder beidseitig mindestens Veränderungen zweiten Grades vorliegen.

[24]

Abbildung 6: Röntgenologische Graduierung der Sakroiliitis [9, 24, 25]

Röntgenologische Graduierung der Sakroiliitis (1966)

- **Grad 0** normal
- **Grad 1** verdächtige Veränderungen
- **Grad 2** minimale Veränderungen, d.h. umschriebene Erosionen oder Sklerosierung ohne wesentliche Gelenkspalterweiterung oder -einengung
- **Grad 3** eindeutige Veränderungen (Erosionen, Sklerosierungen, Gelenkspalterweiterungen oder -einengungen, partielle Ankylose)
- **Grad 4** fortgeschrittene Veränderungen, totale Ankylosierung

Bennett PH, Burch TA: Amsterdam, Excerpta Medica Foundation International Congress Series 148, 1966:456-457



Mit freundlicher Genehmigung der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).

1.1.2 Klinische Präsentation der axialen Spondyloarthritis

Bei der axSpA müssen die Beschwerden anhand zweier zugrunde liegender Mechanismen unterschieden werden: der aktiven Entzündung, welche sich primär durch Schmerz und Steifigkeit in den betroffenen Bereichen äußert, sowie knöcherner Veränderungen als Folgeschädigungen der abgelaufenen Entzündung, welche sich vor allem durch eine Funktionseinschränkung darstellen. [1]

Das klinische Leitsymptom der axSpA sind chronische Rückenschmerzen, die in der Regel vor dem 45. Lebensjahr beginnen, zu Beginn meist im unteren Rücken lokalisiert sind, häufig einen typisch entzündlichen Charakter besitzen und von einer morgendlichen Steifigkeit der Wirbelsäule begleitet werden. [1, 3, 17] Der entzündliche

Rückenschmerz ist gekennzeichnet durch eine typische Charakteristik mit einem Beginn im frühen Erwachsenenalter, einem schleichenden Beginn sowie einer morgendlichen Betonung der Beschwerden, welche häufig von einer morgendlichen Steifigkeit der Wirbelsäule von mehr als 30 Minuten begleitet werden, einer Besserung der Beschwerdesymptomatik durch Bewegung, jedoch nicht durch Ruhe, nächtlichem Erwachen auf Grund der Rückenschmerzen sowie dem Auftreten von wechselseitigen Gesäßschmerzen. [1, 8, 13, 17, 21, 26, 27] Das Vorliegen sowie die Abwesenheit von entzündlichen Rückenschmerzen (ERS) kann anhand unterschiedlicher Kriterien evaluiert werden. [28-30]

Abbildung 7: Diverse Kriterien für die Definition des entzündlichen Rückenschmerzes [9, 28-30]

Entzündlicher Rückenschmerz (ERS) nach verschiedenen Kriterien

Calin et al. ¹	Rudwaleit et al. ²	ERS-Experten (ASAS) ³
<ul style="list-style-type: none"> • Alter bei Beginn < 40 Jahre • Rückenschmerzdauer > 3 Monate • langsamer Beginn • Morgensteifigkeit • Besserung bei Bewegung 	<ul style="list-style-type: none"> • Morgensteifigkeit > 30 min • Besserung bei Bewegung aber nicht in Ruhe • Aufwachen in der 2. Nachthälfte wegen Schmerzen • wechselnder Gesäßschmerz 	<ul style="list-style-type: none"> • Alter bei Beginn < 40 Jahre • langsamer Beginn • Besserung bei Bewegung • keine Besserung in Ruhe • nächtliche Schmerzen (Besserung durch Aufstehen)
ERS bei 4/5	ERS bei 2/4	ERS bei 4/5

1 Calin A et al. JAMA 1977;237:261; 2 Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum 2006;54:569-78; 3 Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009;68:784-788

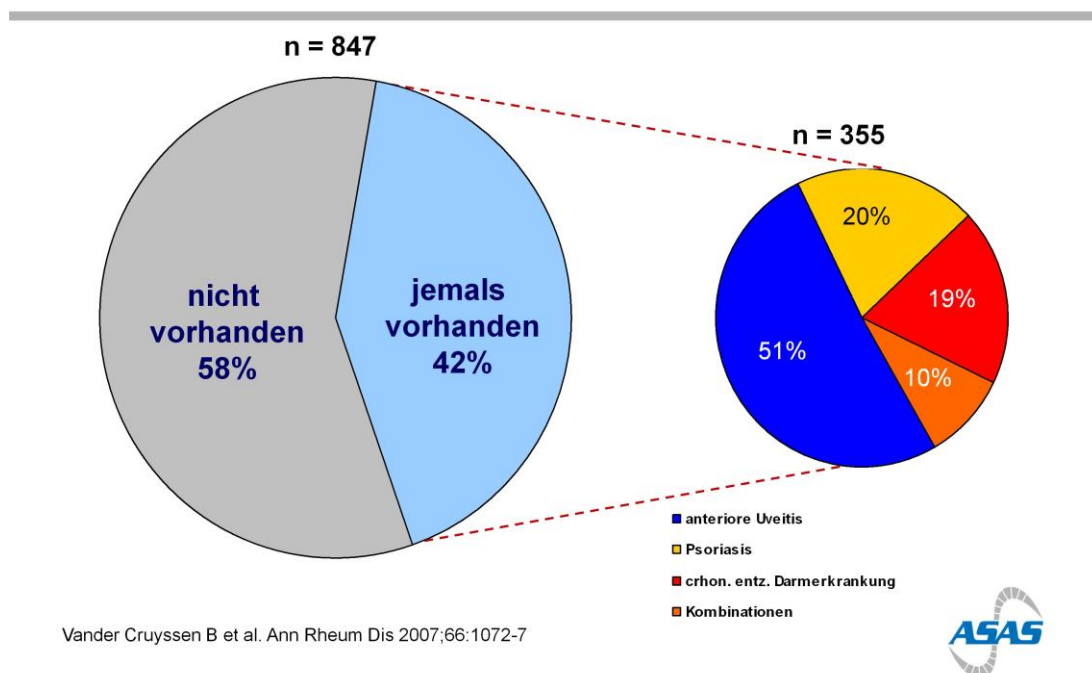


Mit freundlicher Genehmigung der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).

Darüber hinaus kann es auch bei der axSpA zu entzündlichen Veränderungen peripherer Gelenke und gelenknaher Strukturen kommen. Hierbei handelt es sich vor allem um eine Oligoarthritis der großen Gelenke insbesondere der unteren Extremitäten, sowie um entzündliche Veränderungen der Sehnenansätze (=Enthesitis), typischerweise im Bereich der Ferse oder der Achillessehne - wobei dies auch an allen anderen Lokalisationen auftreten kann. Ferner kommt es auch bei der axSpA zu einer Daktylitis an den Fingern und Zehen, was einer entzündlichen Veränderung von Gelenken und Weichteilen im Strahl (=ganzer Finger/Zeh) entspricht. Die häufigste EMM bei der axSpA stellt die anteriore Uveitis des Auges dar, gefolgt von der Psoriasis der Haut und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. [4, 31]

Abbildung 8: Extra-muskuloskelettale Manifestationen (EMMs) bei der axialen Spondyloarthritis [4, 9]

Extraartikuläre Manifestationen bei Ankylosierender Spondylitis



Mit freundlicher Genehmigung der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).

1.1.3 Pathogenese der axialen Spondyloarthritis

Die Ätiopathogenese der axSpA ist nicht vollständig geklärt. Ein Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition sowie externen Umwelteinflüssen scheint für das Auftreten der Erkrankung verantwortlich zu sein. [1, 32, 33] Eine starke Assoziation der Erkrankung mit dem humanen Leukozyten Antigen B27 (HLA-B27) Gen ist bekannt und ca. 80-95 % der r-axSpA Patienten sind HLA-B27 positiv, [34] was in der Gruppe mit der nicht-röntgenologischen Form (nr-axSpA) etwas niedriger zu liegen scheint. [35]

1.1.4 Epidemiologie der axialen Spondyloarthritis

Die Erkrankung beginnt typischerweise im jungen Erwachsenenalter im zweiten bis dritten Lebensjahrzehnt, wobei der Erkrankungsbeginn bei HLA-B27 positiven Patienten rund 5 Jahre früher eintritt als bei HLA-B27 negativen Patienten. [1, 13, 36, 37] Männer sind etwas häufiger von der Erkrankung betroffen, [1] wobei dies vor allem durch ein häufigeres Auftreten der r-axSpA bei Männern als bei Frauen (2-3/1) bedingt ist und die Geschlechterverteilung bei der nr-axSpA nahezu ausgeglichen ist. [36, 38] Bezüglich der Prävalenz der axSpA gibt es starke regionale Unterschiede, [39] welche sich insbesondere durch die weltweit unterschiedliche Prävalenz des Auftretens einer HLA-B27 Positivität erklären lässt. [1, 40] Für Deutschland wird eine kombinierte Prävalenz von 0,5% bis 1,9% angenommen. [32, 34] Trotz der verbesserten diagnostischen Möglichkeiten besteht weiterhin eine Diagnoseverzögerung bei der axSpA zwischen dem Auftreten der Symptome und der korrekten Diagnosestellung von durchschnittlich 5,7 Jahren für Deutschland [41] und 7,4 Jahren für Europa. [42] Als Faktoren die mit einer solchen verzögerten Diagnosestellung assoziiert sind,

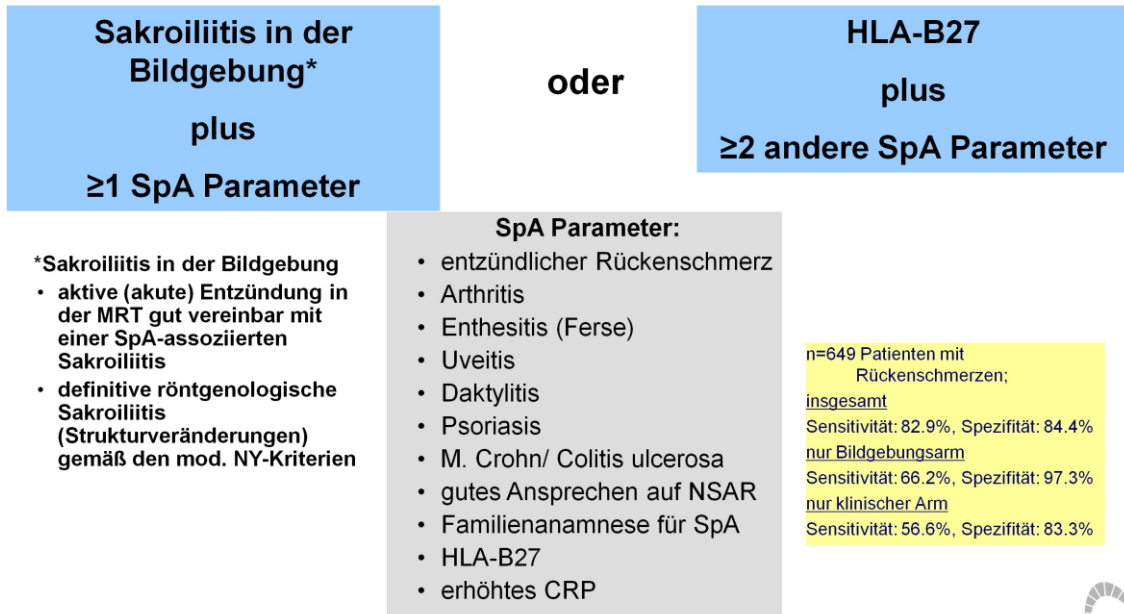
zeigten sich weibliches Geschlecht, ein negativer HLA-B27 Status, eine bestehende Psoriasis sowie ein jüngeres Alter bei Symptombeginn. [41]

1.1.5 Klassifikation der axialen Spondyloarthritis

Die Klassifikation der axSpA erfolgt anhand der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Klassifikationskriterien [26], um hierdurch eine Homogenisierung der Studienpopulationen zu erreichen. Um diese zu erfüllen, werden neben den zwei verpflichtenden Eingangskriterien: chronische Rückenschmerzen (länger als 3 Monate) und Beschwerdebeginn vor dem 45. Lebensjahr entweder im sogenannten „Bildgebungsarm“ zusätzlich zum bildgebenden Nachweis einer Sakroiliitis mindestens ein weiterer von 11 definierten typischen SpA-Parametern (entzündlicher Rückenschmerz, Arthritis, Enthesitis, Daktylitis, Uveitis, Psoriasis, CED, gutes Ansprechen auf Nicht-Steroidale-Antirheumatika (NSAR), positive Familienanamnese für eine SpA, positives HLA-B27 oder ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP)) oder im sogenannten „klinischen Arm“ zusätzlich zum Nachweis einer vorliegenden HLA-B27 Positivität mindestens zwei weitere der SpA Parameter benötigt. [26]

ASAS Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis (SpA)

Bei Patienten mit ≥ 3 Monaten Rückenschmerzen und Alter bei Beginn < 45 Jahre



Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783 (Mit Genehmigung)



Mit freundlicher Genehmigung der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).

1.1.6 Diagnostik der axialen Spondyloarthritis

Auch wenn die oben genannten ASAS-Klassifikationskriterien [26] - die für den Einschluss in klinische Studien konzipiert sind - häufig fälschlicherweise für die Diagnosestellung verwendet werden, [16] wird in Abwesenheit von Diagnosekriterien die Diagnose anhand einer Kombination aus der typischen Anamnese und klinischen Präsentation mit laborchemischen (CRP), genetischen (HLA-B27) und bildgebenden Verfahren (konventionelles Röntgen, Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) der SIG und/oder der Wirbelsäule) [43] gestellt. Dem Einsatz der MRT zur Diagnosestellung kommt ein hoher Stellenwert zu, da im

Gegensatz zum Röntgen und der CT neben den chronisch-strukturellen Veränderungen insbesondere auch aktive entzündliche Veränderungen dargestellt werden können, was eine frühzeitige Diagnose noch vor dem Auftreten von strukturellen knöchernen Schädigungen ermöglicht. [1, 27, 44-47] Da die Erkrankung ihren Ursprung zumeist in den SIG nimmt, wird zur Abklärung der Verdachtsdiagnose eine initiale Bildgebung dieses Bereichs empfohlen. [48] Auf Grund des vornehmlich jungen Alters der betroffenen Patienten sowie der Möglichkeit mittels MRT ohne Strahlenbelastung gleichzeitig strukturelle Schäden sowie aktive Entzündung darzustellen, ist dies in Deutschland mittlerweile das Mittel der ersten Wahl zur Diagnostik bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer axSpA.

1.1.7 Therapie der axialen Spondyloarthritis

Die unterschiedlichen existierenden internationalen Leitlinien [49, 50] sowie die deutsche S3 Leitlinie unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) [51] ähneln sich inhaltlich sehr. Allen gemeinsam ist auch, dass die neuesten zugelassenen Therapieoptionen noch keinen Eingang in die Empfehlungen fanden.

Unterschieden wird jeweils in medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen. Die medikamentösen Therapien müssen unterschieden werden nach symptomorientiertem und krankheitsmodifizierendem (=Verminderung der strukturellen Veränderungen) Ansatz. Zu den nicht-medikamentösen Maßnahmen werden neben der Patientenaufklärung über die Erkrankung und deren Verlauf auch regelmäßige körperliche Aktivität, Physiotherapie, Rehabilitation, Anschluss an Selbsthilfegruppen sowie die Empfehlung zum Nikotinstopp eingesetzt.

Die nicht-medikamentösen Maßnahmen bilden gemeinsam mit der symptomorientierten Verordnung von NSAR die Erstlinientherapie bei der axialen Spondyloarthritis. [49] Bei peripheren Manifestationen der Erkrankung können

zusätzlich auch lokale Steroidinjektionen sowie sogenannte konventionelle krankheitsmodifizierende Antirheumatika (=conventional disease modifying antirheumatic drugs (cDMARDs)) wie Sulfasalazin oder Methotrexat zur Anwendung kommen. [49]

Im Falle des Versagens einer Erstlinientherapie kann nach entsprechender Einschätzung des Rheumatologen eine Therapieeskalation auf ein sogenanntes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (=biological disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs)) erfolgen, welche jeweils eine sehr gute Kontrolle der entzündlichen Aktivität und dadurch auch der führenden Symptome wie Schmerz und Steifigkeit erreichen können. Hierbei muss jedoch auf Grund des Zulassungsstatus zwischen den Stadien nr-axSpA und r-axSpA unterschieden werden, da bei Patienten mit einer nr-axSpA zusätzlich der Nachweis von objektiver entzündlicher Aktivität (entweder anhand eines erhöhten CRP Wertes oder dem Nachweis entzündlicher Veränderungen in der MRT) hierfür notwendig ist. [17] Zusätzlich sind mit dem Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor (TNFi) Infliximab und dem Januskinase-Inhibitor (JAKi) Upadacitinib Medikamente nach aktuellem Stand offiziell nur für die radiographische Form der Erkrankung zugelassen. [17, 52, 53]

Somit stehen als Zweitlinientherapie für die gesamte Gruppe der axSpA TNFi und Interleukin-17-Inhibitoren (IL-17i) sowie für die r-axSpA zusätzlich auch die Therapie mit einem JAKi zur Verfügung.

Als zusätzliche Therapieoptionen und in Sondersituationen können darüber hinaus auch anderweitige Analgetika als Begleitmedikation sowie chirurgische Interventionen zur Anwendung kommen. [49]

Bezüglich des Effekts auf die Verhinderung oder zumindest Verlangsamung der knöchernen Veränderungen ist die Evidenzlage hingegen nicht so eindeutig. Für den selektiven Cyclooxygenase-2 (COX-2) Hemmer Celecoxib gibt es Hinweise, dass

Celecoxib neben dem symptomatischen Effekt auch einen positiven Effekt auf die Progression struktureller Veränderungen besitzt. [54] Wohingegen sich dies für Diclofenac als nicht-selektivem COX-2 Hemmer nicht bestätigte. [55]

Für bDMARDs ist die Datenlage bezüglich des Effektes auf die radiographische Progression widersprüchlich. Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass wohl eine frühzeitige und langanhaltende Entzündungshemmung notwendig ist, um einen nachweisbaren Einfluss auf die Zunahme bestehender knöcherner Veränderungen sowie deren Neubildung zu haben. [56] Ob der Einsatz eines IL-17i einen stärkeren Effekt auf die Hemmung der radiographischen Progression besitzt als die Therapie mit einem TNFi wird derzeit in einer laufenden Vergleichsstudie untersucht. [57]

Abbildung 10: Management der axialen Spondyloarthritis anhand internationaler Empfehlungen [49]

Dominierende Manifestation	axiale Beteiligung Schmerz und Steifigkeit der Wirbelsäule	periphere Manifestationen Arthritis, Enthesitis, Daktylitis	Patientenschulung, Bewegung, Physiotherapie, Rehabilitation, Patienten- Organisationen, Selbsthilfegruppen
Erstlinientherapie	NSAR (inkl. COX-2 Hemmer)		
		lokale Steroide	
		cDMARDs: Sulfasalazin, Methotrexat	
Zweitlinientherapie	bDMARDs: TNF- α Blocker oder IL-17 blocker		
Zusätzliche Therapieoptionen und in speziellen klinischen Situationen	Analgetika / Opioide		
	Operationen		

Modifiziert nach van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978-91.

1.1.8 Verlaufsbeurteilung der axialen Spondyloarthritis

Sofern erst einmal die korrekte Diagnose axSpA gestellt wurde (siehe 1.1.6) und durch eine individualisierte Therapie (siehe 1.1.7) eine stabile Krankheitssituation erreicht wurde, werden Patienten mit einer axSpA im Rahmen der klinischen Routine in Deutschland in der Regel im Abstand von drei Monaten von ihrem betreuenden Rheumatologen im Rahmen einer klinischen Verlaufskontrolle gesehen. [49, 51] Dies hat sicherlich auch praktikable Gründe, da die Packungsgrößen der gängigen Therapeutika bei zulassungskonformer Einnahme 12 Wochen halten. Zusätzlich zu der klinischen Untersuchung werden in der Regel Patientenfragebögen erhoben [58] und regelmäßige laborchemische Verlaufskontrollen durchgeführt. Für die Erhebung der relevanten krankheitsspezifischen Aspekte und deren Durchführung gibt es ein ausführliches Handbuch der führenden internationalen Fachgesellschaft [58]. Daran kann sich beteiligtes medizinisches Fachpersonal (wie zum Beispiel Rheumatologen, Rheumatologische Fachassistenz und Medizinstudenten) orientieren. An Patientenfragebögen kommen im klinischen Alltag vor allem der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity-Index (BASDAI) [59] zur Beurteilung der Krankheitsaktivität, der Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) [60] zur Beurteilung der körperlichen Funktion/Beweglichkeit sowie je eine Frage zum globalen Wohlbefinden und den aktuellen Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 10 zum Einsatz. [61, 62] Um weitere Aspekte der Erkrankung und deren Folgen zu erheben gibt es diverse weitere Patientenfragebögen, welche jedoch eher im Rahmen von klinischen Studien zum Einsatz kommen. [63] Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte neben der Untersuchung der Wirbelsäule auf Schmerzen sowie Funktionsfähigkeit/Beweglichkeit auch eine Erhebung geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke sowie schmerzhafter Sehnenansatzstellen erfolgen. [58, 62] Zur laborchemischen Verlaufskontrolle ist eine Kontrolle der Akut-Phase

Parameter (CRP und/oder Blutkörperchengeschwindigkeit) sinnvoll, sowie in Abhängigkeit der bestehenden Therapien auch Routinekontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenparametern sowie gegebenenfalls spezielle Laborwerte je nach eingesetztem Medikament. Zur möglichst vollständigen Erhebung der unterschiedlichen Aspekte einer gesteigerten Krankheitsaktivität empfehlen internationale Leitlinien die Verwendung eines validierten Kompositscores mit dem Ankylosing Spondylitis Disease Activity Scores (ASDAS), [64, 65] welcher neben dem subjektiven Empfinden der Patienten auch mit dem CRP einen objektiven Parameter für die entzündliche Aktivität integriert. [49, 66] Im Falle einer veränderten Situation im Sinne von Zunahme der Beschwerden, Auftreten von therapieassoziierten Nebenwirkungen oder einem Wirkverlust der Medikamente müssen die Patienten selbstverständlich kurzfristiger und auch engermaschiger gesehen werden und hier sollte eine Vorstellung innerhalb von zwei Arbeitstagen angestrebt werden. [67] Einmal jährlich sollte eine ausführliche Untersuchung unter Einbeziehung der Messung und Dokumentation der Wirbelsäulenbeweglichkeit [58, 68, 69] sowie Berücksichtigung von möglichen Begleit- und Folgeerkrankungen erfolgen [67]. Eine routinemäßige Verlaufskontrolle mittels MRT wird nicht empfohlen und sollte lediglich bei Beschwerdepersistenz, -progredienz und/oder neuen Aspekten erfolgen. [48] Eine Verlaufskontrolle mittels konventionellen Röntgenbildes der Wirbelsäule mit der Fragestellung: Progress der knöchernen Neubildungen an der Wirbelsäule bei r-axSpA Patienten sowie der SIG bei nr-axSpA Patienten sollte nicht häufiger als alle zwei Jahre erfolgen. [48]

2. Zielsetzung dieser Arbeit

Die Zielsetzung der hier vorgestellten Arbeit war es, den aktuellen Stand zur Diagnostik, Therapie und Verlaufsbeurteilung der axSpA im klinischen Alltag in Deutschland anhand aktueller Empfehlungen und Erfahrungen aus einem spezialisierten Zentrum vorzustellen, klinisch relevante Themen aus der aktuellen Forschungsagenda zu identifizieren und durch deren Bearbeitung zu einer verbesserten Versorgung von Patienten mit axSpA auf der Grundlage bestehender Evidenz beizutragen.

Der erste und somit auch wichtigste Schritt zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit axSpA besteht in der korrekten und insbesondere frühzeitigen Diagnosestellung. Auch wenn zum Beginn dieses Jahrtausends die Verzögerung zwischen Beschwerdebeginn und Diagnosestellung noch mit rund 9 Jahren angegeben wurde [70] und diese durch verbesserte Zuweisungsstrategien, [71, 72] die Erstellung der ASAS-Klassifikationskriterien [26] und eine weite Verbreitung der MRT mittlerweile relevant auf durchschnittlich 5,7 Jahre [41] verkürzt werden konnte, ist dies für eine Erkrankung, die vor allem bei jungen berufstätigen Personen auftritt, mit einer hohen Einschränkung des alltäglichen Lebens einhergeht und bei der es durch eine nicht adäquate Behandlung der entzündlichen Aktivität zu irreversiblen Schäden kommt schlicht zu lang. Denn erst wenn die Erkrankung korrekt diagnostiziert wurde, kann als nächstes eine Aufklärung über die Erkrankung erfolgen und eine gezielte Therapie eingeleitet werden. Somit kommt einer verbesserten Früherkennung weiterhin ein hoher Stellenwert bei der Versorgung von axSpA Patienten zu. Deshalb soll im Rahmen dieser Arbeit die Einbeziehung der Patienten mit chronischen Rückenschmerzen anhand digitaler Lösungen untersucht werden, um dazu beizutragen die Diagnoseverzögerung weiter zu verkürzen.

Bezüglich der optimalen therapeutischen Versorgung von Patienten mit axSpA stehen derzeit drei Themen im Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses: Einerseits die Frage nach der langfristigen Wirksamkeit und Verträglichkeit der zur Verfügung stehenden Therapien, sowie die Fragestellung nach der optimalen Therapie zur Verhinderung struktureller Veränderungen und direkte Vergleichsstudien zur Wirksamkeit der zugelassenen therapeutischen Optionen andererseits. [73, 74] Um einen Teil zur Beantwortung dieser Fragen beizutragen sollen im Rahmen dieser Arbeit der langfristige Effekt und die Verträglichkeit von Etanercept als TNFi bei der frühen axSpA über einen Zeitraum von 10 Jahren untersucht werden und der Effekt auf die radiographische Progression von einer Kombinationstherapie bestehend aus Golimumab als TNFi mit Celecoxib im Vergleich mit einer Monotherapie mit Golimumab im Rahmen einer multizentrischen randomisierten, kontrollierten Studie analysiert werden.

Internationale Empfehlungen bevorzugen für die Verlaufsbeurteilung zur Krankheitsaktivitätsbestimmung bei Patienten mit axSpA eindeutig den ASDAS-CRP, da dieser zusätzlich zu den subjektiven Angaben der Patientenfragebögen auch mit dem CRP als Akutphase-Protein einen objektiven Parameter zur Beurteilung der systemischen Entzündung inkludiert. Da im klinischen Alltag aus Praktikabilitätsgründen aber weiterhin häufig nur der BASDAI verwendet wird, soll im Rahmen dieser Arbeit der Einsatz eines schnellverfügbaren ASDAS auf der Basis einer CRP-Schnelltestmessung untersucht werden.

3. Ergebnisse der eigenen Arbeiten

Diagnostik der axialen Spondyloarthritis

3.1 Vergleich eines online-basierten Selbstüberweisungsinstruments mit einer etablierten Arztzuweisungsstrategie zur Früherkennung von Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer axialen SpA (Arbeit 1)

Proft F, Spiller L, Redeker I, Protopopov M, Rodriguez VR, Muche B, et al. Comparison of an online self-referral tool with a physician-based referral strategy for early recognition of patients with a high probability of axial spa. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):1015-21. [75]

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.07.018>

Eines der fortbestehenden Hauptprobleme in der Versorgung von axSpA Patienten ist eine verzögerte Diagnosestellung; da dies einerseits durch ein fehlendes Bewusstsein über die Erkrankung in der Bevölkerung andererseits aber auch durch fehlende Zuweisungen der betreuenden Primärversorger bedingt ist, haben wir auf der Grundlage der ASAS Empfehlungen für eine ärztliche Überweisung zum Rheumatologen bei Verdacht auf das Vorliegen einer axialen Spondyloarthritis[72] einen digitalen Patientenfragebogen mit JA / NEIN Antworten entwickelt. Zusätzlich zu den zwei verpflichtenden Angaben von chronischen Rückenschmerzen die länger als drei Monate bestehen und die vor dem 45. Lebensjahr begonnen haben, werden 5 Fragen zu den Symptomen der bestehenden Rückenschmerzen gestellt, die Charakteristika des entzündlichen Rückenschmerzes abfragen sowie 8 weitere Fragen, welche weitere SpA Parameter eruieren. Im Rahmen dieser Studie haben wir nun die Performance dieses online-basierten Selbstüberweisungsinstruments (OSI) mit einer etablierten arztbasierten Zuweisungsstrategie (sogenanntes „Berlin Referral Tool“) [76-79] in Bezug auf die korrekte Identifizierung von Patienten mit einer axSpA

untersucht. Das OSI lieferte eine positive Überweisungsempfehlung, wenn Patienten zusätzlich zu den zwei oben genannten verpflichtenden Fragen eine der weiteren 13 Fragen mit „JA“ beantworteten. Darüber hinaus sollte das OSI auf Grundlage der erhobenen Daten weiter optimiert werden, sofern dies notwendig erscheint.

Es wurden an einem spezialisierten Zentrum 361 prospektive Patienten eingeschlossen, welche sich entweder durch Überweisung durch einen kooperierenden Primärversorger anhand des Berlin Referral Tools (n=181) oder mittels des OSI (n=180) vorstellten. Insgesamt wurde bei 35 der Patienten aus der OSI Gruppe (=19,4%) die Diagnose einer axSpA gestellt, wohingegen dies in der arztbasierten Überweisungsgruppe 71 Patienten (39,2%) waren. Die axSpA Patienten aus der OSI Gruppe waren häufiger HLA-B27 negativ, häufiger weiblichen Geschlechts und häufiger im Stadium der nicht-röntgenologischen axSpA als diejenigen axSpA Patienten aus der arztbasierten Überweisungsgruppe. Bezüglich der Krankheitsaktivität und damit einhergehender Einschränkungen zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen. Anhand der vorab definierten Kriterien identifizierten wir auf Grundlage der vorliegenden Daten eine optimierte Kombination für eine positive Überweisungsempfehlung: mindestens zwei der fünf Fragen zur entzündlichen Charakteristik des Rückenschmerzes sowie zusätzlich mindestens ein weiterer SpA Parameter müssen neben den zwei verpflichtenden Eingangsfragen mit „JA“ beantwortet werden. Somit hätten immerhin 28 der 31 Patienten mit einer axSpA korrekt identifiziert werden können und hierfür hätten lediglich 125 anstelle von 163 Patienten vom Rheumatologen gesehen werden müssen. Ob dies auch in einer anderen Kohorte verbesserte Ergebnisse zeigt muss nun in einer Folgestudie untersucht werden. [75]

3.2 Diagnosestellung bei der axialen Spondyloarthritis: Abschätzung der Krankheitswahrscheinlichkeit bei Patienten mit a priori unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer axSpA Diagnose (Arbeit 2)

Poddubnyy D*, **Proft F***, Spiller L, Protopopov M, Rodriguez VR, Muche B, et al. Diagnosing axial spondyloarthritis: estimation of the disease probability in patients with a priori different likelihoods of the diagnosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021.

[Epub ahead of print]

**Denis Poddubnyy and Fabian Proft contributed equally to this work.*

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab227>

Die folgende Zusammenfassung der Ergebnisse entspricht dem Abstract der o.g. Publikation, Übersetzung durch den Autor:

Die diagnostische Wertigkeit eines diagnostischen Tests im klinischen Alltag ist nicht starr, sondern hängt von unterschiedlichen Faktoren wie zum Beispiel dem Zuweisungsweg des betroffenen Patienten ab. Im Rahmen dieser Studie haben wir den Einfluss unterschiedlicher SpA Parameter und deren Kombination auf die finale Diagnosestellung bei a priori unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen der Erkrankung untersucht. [80] Hierfür wurden Daten von insgesamt 361 Patienten ausgewertet, die sich mit dem Verdacht auf das Vorliegen einer axSpA in einem spezialisierten Zentrum vorstellten. 181 der Patienten stellten sich auf arztbasierte Zuweisung und 180 anhand eines online-basierten Selbstüberweisungsinstruments (OSI) zur Abklärung einer axSpA vor. Bei allen Patienten erfolgte eine strukturierte rheumatologische Erhebung, an deren Ende die finale Diagnose: axSpA / keine axSpA stand. [75] Die Prävalenz der axSpA unterschied sich in den zwei untersuchten Gruppen mit einer Prä-Test Wahrscheinlichkeit einer axSpA von 40% in der arztbasierten Zuweisungsgruppe und 20% in der OSI Gruppe. Im Rahmen dieser Analyse haben wir nun die Sensitivität, Spezifität und likelihood-ratios der unterschiedlichen SpA Parameter in den zwei unterschiedlichen Subgruppen analysiert und deren Post-Test Wahrscheinlichkeiten für eine axSpA berechnet. [80]

Hierbei zeigte sich, dass der relative diagnostische Wert eines einzelnen SpA Parameters stark zwischen den Subgruppen mit unterschiedlichen Vorstellungswegen in der Rheumatologie variiert. So führte zum Beispiel das Vorhandensein eines positiven HLA-B27 Gens zu einem Anstieg der Wahrscheinlichkeit einer axSpA von 35% auf 55% in der OSI Gruppe und von 22% auf 62% in der arztbasierten Zuweisungsgruppe. Wohingegen die Abwesenheit des HLA-B27 Markers zu einer drastischen Abnahme der axSpA Diagnosewahrscheinlichkeit in der arztbasierten Überweisungsgruppe führte (von 40% auf lediglich 6%). In der Gruppe, welche sich mittels OSI vorstellte, war dieser Abfall bei Abwesenheit des HLA-B27 Gens hingegen deutlich geringer (von 20% auf 10%). Die Fluktuation der diagnostischen Wertigkeit eines einzelnen SpA Parameters war besonders ausgeprägt bei Patienten mit einer eher geringen Anzahl (eins bis zwei) an positiven SpA Parametern.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die diagnostische Wertigkeit eines SpA Parameters sich in unterschiedlichen Gruppen von Patienten unterscheidet und dies im klinischen Alltag berücksichtigt werden muss. [80]

3.3 Anhaltende klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Etanercept bei Patienten mit früher axialer Spondyloarthritis: 10-Jahres Daten der ESTHER Studie (Arbeit 3)

Proft F, Weiss A, Torgutalp M, Protopopov M, Rodriguez VR, Haibel H, et al. Sustained clinical response and safety of etanercept in patients with early axial spondyloarthritis: 10-year results of the ESTHER trial. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X20987700.

<https://doi.org/10.1177/1759720X20987700>

Die folgende Zusammenfassung der Ergebnisse entspricht dem Abstract der o.g. Publikation, Übersetzung durch den Autor:

Da nur wenige Langzeitdaten für Patienten mit einer axSpA unter bDMARD Therapie vorliegen, es sich hierbei ja aber um eine chronische Erkrankung handelt, die zwar gut behandelbar jedoch weiterhin nicht heilbar ist und somit in der Regel eine langfristige Therapie erforderlich ist, haben wir im Rahmen dieser Studie die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit des TNFi Etanercept bei Patienten mit einer frühen axSpA im Rahmen der Verlängerungsstudie der randomisierten, kontrollierten klinischen Studie: ESTHER (Etanercept versus Sulfasalazine in Early Axial Spondyloarthritis)[81-86] für einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren untersucht. [87] Von den initial 76 im Rahmen der ESTHER Studie randomisierten Patienten mit einer frühen axialen SpA schlossen insgesamt 19 Patienten (25%) die Untersuchung zu Jahr 10 im Rahmen der Verlängerung der ESTHER Studie ab und konnten in die hier vorgestellte Analyse aufgenommen werden. Von diesen 19 Patienten waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 12 im Stadium der r-axSpA und 7 im Stadium der nr-axSpA. In der gesamten Gruppe zeigte sich hierbei ein gutes klinisches Ansprechen auf die Etanercept Therapie über den Zeitraum von 10 Jahren in der 'as-observed' Analyse. Patienten, die über den gesamten Zeitraum in der Studie verblieben, waren häufiger männlichen Geschlechtes und zeigten zu Studienbeginn (=Baseline) niedrigere Werte bezüglich diverser Krankheitsaktivitätsindizes als Patienten, welche die Studie vorzeitig beendeten. Betrachtet man die klinischen Daten der Patienten, welche die Studie bis zum Ende durchliefen, zeigten sich die durchschnittlichen BASDAI und BASFI Werte im Beobachtungszeitraum konstant unterhalb eines

Wertes von 2 und der ASDAS unterhalb von 2.1. Hierbei gab es keine Unterschiede zwischen den Subgruppen der Patienten mit r-axSpA und nr-axSpA. Insgesamt wurden 39 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse dokumentiert, von denen sechs vom Studienarzt als möglicherweise im Zusammenhang mit Etanercept eingeschätzt wurden und welche in fünf Fällen zum Studienabbruch führten.

Zusammenfassend lässt sich berichten, dass ein gutes klinisches Ansprechen auf Etanercept über einen Zeitraum von 10 Jahren bei Patienten aus dem gesamten Spektrum der axSpA beobachtet wurde und sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen r-axSpA und nr-axSpA zeigten. Darüber hinaus wurde die Therapie auch über den längerfristigen Zeitraum gut vertragen und es zeigte sich ein adäquates Sicherheitsprofil ohne neue Sicherheitshinweise. [87]

3.4 Studienprotokoll: Vergleich des Effekts einer zusätzlichen NSAR Therapie zusätzlich zu einer TNFi Therapie im Vergleich zu einer TNFi Monotherapie auf die knöchernen Progression an der Wirbelsäule über den Zeitraum von 2 Jahren bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis (CONSUL) – eine offene, multizentrische, randomisiert-kontrollierte, klinische Studie (Arbeit 4)

Proft F, Muche B, Listing J, Rios-Rodriguez V, Sieper J, Poddubnyy D. Study protocol: COmparison of the effect of treatment with Nonsteroidal anti-inflammatory drugs added to anti-tumour necrosis factor a therapy versus anti-tumour necrosis factor a therapy alone on progression of StrUctural damage in the spine over two years in patients with ankyLosing spondylitis (CONSUL) - an open-label randomized controlled multicenter trial. *BMJ Open*. 2017;7(6):e014591.

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014591>

Die Datenlage zum Einfluss der zugelassenen therapeutischen Optionen auf die radiographische Progression bei Patienten mit axSpA ist widersprüchlich. Für Celecoxib gibt es Hinweise, dass Celecoxib bei kontinuierlicher Einnahme neben dem symptomatischen Effekt auch einen positiven Effekt auf die Progression struktureller Veränderungen besitzt und dazu beiträgt, das Fortschreiten struktureller Schädigungen an der Wirbelsäule wie Syndesmophyten bis hin zur vollständigen Ankylose zu verlangsamen. [54] Dies lässt sich pathophysiologisch zumindest teilweise auch durch eine direkte Hemmung der Osteoblastenaktivität erklären. [88] Dieser Effekt war besonders bei Patienten mit erhöhten CRP Werten sichtbar, [89] was ein bekannter Risikofaktor für einen Progress der strukturellen Veränderungen bei Patienten mit r-axSpA darstellt. [90] Für Diclofenac als unselektiven COX-2 Hemmer hingegen konnte sich dieser Effekt nicht zeigen. [55] Auch die Datenlage zum Effekt von TNFi auf den Verlauf struktureller Schädigungen an der Wirbelsäule bei Patienten mit r-axSpA ist kontrovers. Einerseits zeigen einige offene Verlängerungsstudien klinisch-kontrollierter, randomisierter Studien im Vergleich zu einer historischen Kohorte [91] keinen Effekt von TNFi auf die radiographische Progression über einen Zeitraum von zwei [92-94] bis vier Jahren [95]. Wohingegen sich in einer weiteren Verlängerungsstudie mit dem TNFi Certolizumab pegol nur eine minimale radiographische Progression bei Patienten mit r-axSpA über einen Zeitraum von 4 Jahren zeigte und der Hauptteil der Progression innerhalb der ersten zwei Jahre erfolgte. [96] Auch

wenn Beobachtungsstudien widersprüchliche Daten zum Effekt von TNFi auf die radiographische Progression liefern, [56, 97] zeigen neuere Daten einer Beobachtungsstudie von TNFi behandelten und nicht-TNFi behandelten r-axSpA Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren eine Hemmung der radiographischen Progression durch die TNFi Therapie. [98]

So soll nun in dieser multizentrischen, randomisiert-kontrollierten, klinischen Studie (COmparison of the effect of treatment with Nonsteroidal anti-inflammatory drugs added to anti-tumour necrosis factor alpha therapy versus anti-tumour necrosis factor alpha therapy alone on progression of StrUctural damage in the spine over two years in patients with ankyLosing spondylitis (CONSUL)) [99] der Effekt einer kontinuierlichen Celecoxib-Therapie zusätzlich zu einer TNFi Therapie mit Golimumab im Vergleich zu einer TNFi Monotherapie mit Golimumab auf die radiographische Progression bei Patienten mit einer r-axSpA und dem Vorliegen von Risikofaktoren für eine radiographische Progression (erhöhtes CRP und/oder bestehende Syndesmophythen) über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht werden. Hierfür werden in dieser multizentrischen, nationalen Studie in Deutschland volljährige r-axSpA Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (BASDAI>4) und nach Versagen der Erstlinientherapie (siehe 1.1.7), welche innerhalb der letzten 12 Wochen keine bDMARD Therapie erhielten und mindestens einen der folgenden zwei Risikofaktoren für eine radiographische Progression aufweisen: erhöhtes CRP und/oder bestehende Syndesmophythen, mit dem TNFi Golimumab in einer Dosierung von 50mg alle 4 Wochen behandelt. Wenn es nach 12 Wochen zu einem deutlichen klinischen Ansprechen kommt (definiert als BASDAI Verbesserung um mehr als zwei Punkte), erfolgt die Randomisierung im Verhältnis 1:1 auf entweder Kombinationstherapie aus Golimumab plus kontinuierliche Celecoxib-Therapie mit 200mg zweimal täglich oder die Fortführung der Golimumab-Monotherapie und, sofern möglich, keine Einnahme von NSAR. Wenn notwendig kann in der Monotherapiegruppe eine NSAR Therapie bis zu 50% der Tagesmaximaldosis (außer mit Celecoxib) durchgeführt werden.

Dies ist relevant, da es die erste randomisiert-kontrollierte, klinische Studie ist, welche den Effekt einer Kombinationstherapie aus TNFi und NSAR prospektiv untersucht. [99]

3.5 Validierung des ASDAS-Q, basierend auf der Verwendung eines CRP Schnelltestes bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis (Arbeit 5)

Proft F, Muche B, Spiller L, Rios Rodriguez V, Rademacher J, Weber AK, et al. Performance of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score based on a quick quantitative C-reactive protein assay in patients with axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2020;87(1):69-73.

<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.07.007>

Bei Patienten mit axSpA können die Beschwerden grob in zwei Kategorien unterteilt werden: entzündliche Krankheitsaktivität, welche mit Schmerzen, morgendlicher Steifigkeit und Fatigue einhergeht sowie körperliche Funktionseinschränkungen, welche zwar teilweise auch durch die aktive Entzündungskomponente bedingt sein können, aber insbesondere durch strukturelle Schädigungen wie Verknöcherungen insbesondere an der Wirbelsäule als langfristige Folgeschäden der Entzündung auftreten. Die entzündliche Aktivität wird durch einen validierten und weltweit verbreiteten Patientenfragebogen, dem BASDAI erhoben. Dieser enthält sechs Fragen zu Müdigkeit, Schmerzen sowie morgendliche Steifigkeit innerhalb der letzten sieben Tage auf einer numerischen Skala von 0 (keine Einschränkungen/Schmerzen) bis 10 (stärkste Einschränkungen/Schmerzen). Somit errechnet sich ein Gesamtwert des BASDAI von 0 – 10, wobei ein Wert von 4 oder mehr als erhöhte entzündliche Krankheitsaktivität definiert ist. Die Kritik am BASDAI richtet sich vor allem auf die rein subjektive Wichtung der Beschwerden auf Grund der Einschätzung durch den Patienten allein. Hierdurch kann ein Patient mit klinisch, laborchemisch und bildgebendem Fehlen objektiver Entzündungszeichen einen sehr hohen BASDAI aufweisen, wenn zusätzlich zum Beispiel noch ein chronifiziertes Schmerzsyndrom oder eine Fibromyalgie besteht. Andererseits gibt es auch Fälle von Patienten mit objektiv deutlich erhöhten laborchemischen Entzündungswerten und eindeutigen Zeichen einer floriden Entzündung in der MRT, welche auf Grund der subjektiven Einschätzung niedrige BASDAI Werte angeben. Da die objektiven Entzündungsparameter mittels erhöhtem CRP sowie Osteitis im MRT jedoch klare Risikofaktoren für das Auftreten struktureller Schädigungen und damit einhergehenden mittelfristig

auftretenden Funktionseinschränkungen sind, kann auch hier eine intensivierte Therapie sinnvoll sein. Mit dem ASDAS wurde auf Grund dessen ein Kompositescore entwickelt, welcher neben den subjektiven Parametern aus dem BASDAI und einer Frage zur Einschätzung der entzündlichen Aktivität der axSpA innerhalb der letzten sieben Tage mit dem aktuellen CRP Wert auch ein Akutphaseparameter als Indikator für die entzündliche Aktivität beinhaltet. [64, 65, 100, 101] Da der ASDAS-CRP einerseits eine starke Korrelation mit der bestehenden Krankheitsaktivität zeigt [102] und auch gut mit dem Auftreten struktureller Schädigungen im weiteren Verlauf korreliert, [65, 103, 104] bzw. bei Erreichen einer inaktiven Erkrankung anhand der ASDAS Definition im weiteren Verlauf eine radiographische Progression nahezu vollständig unterbunden werden kann, [98] wird von Experten und internationalen Fachgesellschaften einheitlich die Verwendung des ASDAS zur Beurteilung der entzündlichen Krankheitsaktivität in Studien aber insbesondere auch der klinischen Routine empfohlen. [49, 51, 66, 67] Da es bei der Bestimmung des konventionellen CRP Wertes im Labor Stunden bis Tage dauert bis man das Ergebnis erhält und somit auch die ASDAS Berechnung erst verzögert möglich ist, verwenden Rheumatologen trotz der klaren Empfehlung häufig noch den BASDAI für die Bestimmung der Krankheitsaktivität. In der Notfall- und Intensivmedizin sowie der Kinderheilkunde sind mittlerweile sogenannte point-of-care CRP-Schnelltestgeräte verbreitet, welche eine qualitative CRP Bestimmung innerhalb von 2 Minuten und lediglich aus einem Blutstropfen ermöglichen. Dieser Blutstropfen kann potenziell sogar aus dem Kapillarblut der Fingerbeere gewonnen werden, sodass hierfür keine venöse Blutentnahme notwendig ist. Dies eröffnet auch neue Möglichkeiten für die Aktivitätsbestimmung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen.

Das Ziel dieser Arbeit war der Vergleich einer Berechnung des ASDAS anhand des Ergebnisses eines CRP-Schnelltest Gerätes (ASDAS-Q) mit dem konventionellen ASDAS-CRP in einer typischen Kohorte neudiagnostizierter, bDMARD-naiver axSpA Patienten. [105] Der durchschnittliche CRP Wert des konventionellen CRP 6.2 ± 8.3 mg/l) lag niedriger als der durchschnittliche Werte des CRP-Schnelltestes (qCRP) CRP (7.4 ± 8.4 mg/l) ($P < 0.05$). Bezüglich der mittleren ASDAS-Werte zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen der

Bestimmung mittels konventionellem CRP (2.70 ± 0.94) und anhand des CRP-Schnelltestes (2.74 ± 0.96) ($p=0,069$). In 47 von 50 axSpA Patienten (94%), erfolgte die identische Einteilung in die jeweilige Krankheitsaktivitätskategorie mit dem ASDAS-Q wie mit dem etablierten ASDAS-CRP: Diese Daten sind sehr vielversprechend und deuten das Potential des ASDAS-Q an, den konventionellen ASDAS-CRP zu ersetzen und somit entscheidend zu einer weiteren Verbreitung im klinischen Alltag beizutragen. Hierfür müssten diese Ergebnisse noch in einer größeren Population validiert und auch in einem multizentrischen Setting auf ihre Reproduzierbarkeit hin untersucht werden. [105]

4. Diskussion

In dieser Habilitationsschrift wurde in der *Einleitung* unter 1. der aktuelle Stand zum Verständnis der axialen Spondyloarthritis erörtert, mit einem besonderen Fokus auf die Punkte: Diagnostik, Therapie und Verlaufsbeurteilung bei der axSpA.

Unter 2. wurden unter dem Punkt *Zielsetzung* aktuell offene Fragen in der wissenschaftlichen Landschaft der axSpA sowie die Rationale für die bearbeiteten Forschungsthemen vorgestellt.

Im Zusammenhang mit dieser Habilitationsarbeit habe ich mich im Rahmen prospektiver klinischer Studien den Themen der *Diagnostik bei der axSpA*, *Therapie der axSpA* sowie der *Verlaufsbeurteilung bei der axSpA* gewidmet. Nachfolgend möchte ich diese Ergebnisse diskutieren, in die aktuelle wissenschaftliche Landschaft einordnen und einen Ausblick auf einen möglichen Einfluss auf den klinischen Alltag für Rheumatologen und betroffene Patienten geben.

Diagnostik der axialen Spondyloarthritis

Die Diagnose einer axSpA wird auf Grundlage der Anamnese, der klinischen Informationen, laborchemischer und genetischer sowie bildgebender Verfahren gestellt. Jedes der genannten Verfahren besitzt jedoch Fehleranfälligkeiten und ist weit von einer Spezifität von 100% entfernt. So können zum Beispiel viele Erkrankungen Rückenschmerzen (auch entzündlichen Charakters) auslösen. Auch kann bei Patienten mit Familienangehörigen ersten Grades mit der gesicherten Diagnose einer axSpA eine andere Ursache für bestehende Rückenschmerzen bestehen und wiederum Patienten ohne jegliche axSpA Diagnosen in der Verwandtschaft an einer axSpA erkranken. Darüber hinaus gibt es weiterhin keinen idealen Biomarker, der bei Anwesenheit die Diagnose axSpA beweist, bzw. bei Abwesenheit die Diagnose ausschließt. So sind die besten verfügbaren und im klinischen Alltag flächendeckend eingesetzten Biomarker weiterhin das CRP, welches aber auch nur in etwa 30-70% der axSpA Patienten erhöht ist [36, 106-108] und durch viele andere Ursachen (zum Beispiel Infektions- oder Tumorerkrankungen) erhöhte Werte aufweisen kann, sowie das HLA-B27, welches einerseits nur bei ca. 80-95 % der r-axSpA Patienten positiv ist [34] und bei Patienten im nicht-röntgenologischen Stadium (nr-axSpA) noch etwas weniger häufig

positiv zu sein scheint, [35] aber auch in rund 9% der deutschen Bevölkerung vorkommt, [34, 109] ohne hier einen Krankheitswert zu besitzen. In den letzten Jahren kamen auch Zweifel an der Spezifität von MRT-Veränderungen im Sinne von Knochenmarködemen der SIG anhand internationaler Definitionen [110] auf, nachdem solche Veränderungen auch in bis zu einem Viertel bei gesunden Patienten auftreten können, ohne dass eine axSpA vorliegt. [111-114] Faktoren die ein solches Knochenmarködem auch in Personen ohne eine axSpA hervorrufen können, sind neben mechanischer Belastung und Übergewicht auch bestimmte sportliche Aktivitäten sowie bei Frauen kürzlich zurückliegende Entbindungen. [113, 115, 116]

Auf Grund dieser Situation erfordert die Diagnostik der axSpA viel Erfahrung und das Verknüpfen diverser klinischer Informationen, welche jede für sich allein eventuell unbedeutend erscheinen kann, in der Kombination und insbesondere nach Einschätzung des Experten jedoch eine starke Gewichtung für die Diagnosestellung erhält. So können zum Beispiel Schmerzen an der Ferse, Schuppungen an der Haut, Sehstörungen oder auch flüssige Durchfälle und Bauchschmerzen erste Symptome einer zugrunde liegenden axSpA sein. Auch das klinische Leitsymptom des chronischen Rückenschmerzes allein hilft bei der Diagnosestellung einer axSpA nur bedingt weiter, denn rund 20% der westlichen Bevölkerung leiden unter diesem Symptom und lediglich bei rund 5% dieser Patienten steckt eine axSpA als Ursache dahinter. [117] Auch ist der sogenannte entzündliche Rückenschmerz weder sehr sensitiv noch spezifisch für eine axSpA. [1] Das heißt auch Patienten mit einer anderweitigen Ursache wie zum Beispiel einer erosiven Osteochondrose oder einem Bandscheibenvorfall können sich klinisch mit einem entzündlichen Rückenschmerz präsentieren, welcher auch die unterschiedlichen Kriterien eines entzündlichen Rückenschmerzes erfüllt. Andererseits kann auch bei Patienten mit einer gesicherten axSpA die typisch-entzündliche Charakteristik des entzündlichen Rückenschmerzes fehlen.

Diese Punkte stellen insbesondere Primärversorger vor Probleme bei der frühzeitigen Erkennung der Erkrankung, da statistisch gesehen lediglich 0,5 bis 1,5% ihrer Patienten an einer axSpA erkrankt sind und sie somit nicht gehäuft mit der Thematik konfrontiert werden. Um dem entgegenzuwirken, wurden in den letzten zwei Jahrzehnten Aufklärungskampagnen und diverse

Zuweisungsstrategien für die axSpA mit Fokus auf die Primärversorger entwickelt und validiert. [71, 72, 77-79, 118, 119] Auch wenn diese Anstrengungen mit zu einer deutlichen Reduktion der Diagnoseverzögerung (=Dauer zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung) führen konnten, liegt die mittlere Diagnoseverzögerung in Deutschland anhand aktueller Daten weiterhin mit durchschnittlich 5,7 Jahren [41] inakzeptabel hoch. In dieser Studie zeigten sich neben weiblichem Geschlecht und einem negativen HLA-B27 auch ein jüngeres Alter bei Symptombeginn und eine bestehende Psoriasis der Haut mit einer Diagnoseverzögerung assoziiert. [41] Dies kann unter anderem damit erklärt werden, dass die betreuenden Primärversorger bei einer klinischen Präsentation, die nicht dem klassischen Lehrbuchfall (junger Mann, HLA-B27 positiv, entzündlicher Rückenschmerz und zurückliegende Uveitis) entspricht, nicht an eine axSpA als mögliche Ursache der Rückenbeschwerden denken.

Ein weiteres Problem stellt die fehlende Bekanntheit in der Allgemeinbevölkerung dar, sodass auch Patienten bei einer klassischen Symptomatik möglicherweise nicht an eine entzündlich-rheumatische Ursache der Rückenbeschwerden denken und somit eventuell nie einen Arzt deswegen aufsuchen und die Schmerzen lediglich symptomatisch mit freiverkäuflichen Schmerzmitteln oder Rückenübungen behandeln.

Um dazu beizutragen die bestehende Diagnoseverzögerung weiter zu verkürzen, haben wir ein OSI entwickelt (beschrieben unter 3.1 und 3.2), welches drei der oben genannten Probleme bei der frühzeitigen Diagnosestellung angehen sollte: erstens sollten Patienten, bei denen die zuständigen Primärversorger nicht an eine axSpA dachten und keine Überweisung zum Rheumatologen veranlassten hierüber die Möglichkeit erhalten, sich bei einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zur Abklärung in einem spezialisierten Zentrum vorzustellen; zweitens sollten Patienten die unter chronischen Rückenschmerzen leiden, deshalb aber nie einen Arzt aufsuchten über die Erkrankung informiert werden und die Möglichkeit zur Vorstellung beim Rheumatologen angeboten bekommen, sofern eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine axSpA als Ursache der Beschwerden besteht und drittens sollte das Bewusstsein in der Allgemeinbevölkerung zur Existenz der axSpA als Ursache von chronischen Rückenschmerzen gesteigert werden. Hierfür wurden im öffentlichen

Personennahverkehr in Berlin Plakate mit Informationen über die Erkrankung mit einer Verlinkung zum OSI ausgehängt. Dies führte zu einer deutlichen Steigerung der Patientenzahlen in unserer Rückenschmerzsprechstunde und wir entschieden uns zu einer prospektiven Evaluation der Performance des OSI und verglichen diese mit der etablierten und über Jahre aufgebauten Kooperation Berliner Orthopäden und Hausärzte anhand eines einfachen Screening-Algorithmus, welcher je nach Studie in 35-45% der hiermit überwiesenen Patienten in einer axSpA Diagnose mündete. [77-79] Auch wenn in dieser Studie die arztbasierte Zuweisung anhand der etablierten Screeningstrategie durch jahrelang geschulte Primärversorger als Kooperationspartner besser abschnitt (39,2% der überwiesenen Patienten erhielten die finale Diagnose einer axSpA) als das OSI (19,4% mit axSpA Diagnose), so lieferte die OSI-basierte Vorstellung eine deutlich höhere Quote an axSpA Patienten, als die Prävalenz dies in der Gruppe mit chronischen Rückenschmerzen [117] hätte vermuten lassen. Darüber hinaus konnten mittels des OSI eher „atypische“ Patienten (häufiger weiblichen Geschlechts, häufiger HLA-B27 negativ und häufiger im Frühstadium der Erkrankung ohne definitive knöcherne Veränderungen der SIG) identifiziert werden, welche durch die bestehenden Versorgungsstrukturen nicht zufriedenstellend erkannt wurden.

Somit sehen wir den Stellenwert des OSI in der Kombination mit bestehenden und etablierten arztbasierten Überweisungsstrategien. Durch den Onlinecharakter des OSI und dem dahinterstehenden Algorithmus lässt sich das Instrument nach Belieben modifizieren und auch an die spezifischen Bedürfnisse des jeweiligen Standortes anpassen. Ob die optimierte Kombination, welche auf Grundlage der in *Arbeit 1* generierten Daten identifiziert wurde, zu einer weiter verbesserten Performance des OSI führt muss in einer prospektiven Folgestudie geklärt werden. Ebenso gilt es in Folgeprojekten das OSI in einem anderen Setting (Standort und Ausrichtung der Einrichtung) zu evaluieren.

Zusätzlich zu den oben ausgeführten Punkten konnte durch unsere Analyse in *Arbeit 2* gezeigt werden, dass die diagnostische Wertigkeit eines SpA Parameters in unterschiedlichen Patientenpopulationen variiert und dieses im klinischen Alltag berücksichtigt werden muss. Dies

sollte in der Zukunft einen Stellenwert bei der Einschätzung des einzelnen Patienten unter Berücksichtigung des erfolgten Vorstellungsweges einnehmen.

Therapie der axialen Spondyloarthritis

Vor nun mehr zwei Jahrzehnten wurden die ersten positiven Erfahrungsberichte zum Einsatz von TNFi bei der r-axSpA publiziert, [120-122] was im Jahr 2003 zur Zulassung von Infliximab als erstem TNFi für die r-axSpA führte. Ersten positiven Erkenntnissen zum Einsatz von TNFi auch im nicht-radiographischen Stadium der Erkrankung [123] folgte vor rund 9 Jahren die Zulassung für Adalimumab als ersten TNFi auch in der nr-axSpA nach Versagen der Erstlinientherapie und bei dem Nachweis objektiver Entzündungszeichen im MRT oder anhand des CRP. Rund 10 Jahre nach der Erstzulassung eines bDMARDs für die axSpA folgten dann vielversprechende Phase-II Daten zu Secukinumab als IL-17i bei der r-axSpA. [124] Nach Bestätigung des guten Ansprechens mit adäquatem Sicherheitsprofil [125] erfolgte daraufhin 2015 die Zulassung für Secukinumab als erstem nicht-TNFi als weitere Therapieoption für die aktive r-axSpA nach Versagen der Erstlinientherapie. 2020 erfolgte dann die Zulassungserweiterung für Secukinumab auch für die nr-axSpA [126] bei Anwesenheit objektiver Entzündungszeichen und nach Versagen der Erstlinientherapie. Mit Ixekizumab einem weiteren IL-17i folgte dann auch 2020 die Zulassung sowohl für die r-axSpA [127] nach Ineffektivität der Erstlinientherapie als auch für die nr-axSpA [128] nach Versagen auf die Erstlinientherapie und bei Anwesenheit objektiver Entzündungszeichen mittels CRP oder im MRT. Zu Beginn des Jahres 2021 erfolgte dann mit der Zulassung für den JAKi Upadacitinib für die r-axSpA [52, 53] die Verfügbarkeit der ersten oralen Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie. Studien zur Wirksamkeit von Upadacitinib auch bei der nr-axSpA laufen derzeit. Somit stehen nach aktuellem Stand zwar vier TNFi (Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept und Golimumab) sowie die zwei IL-17i (Secukinumab und Ixekizumab) für die Therapie der nr-axSpA und bei der r-axSpA zusätzlich zu den genannten mit Infliximab als weiterem TNFi sowie Upadacitinib als JAKi diverse effektive Therapieoptionen zur Verfügung. Jedoch existieren nur begrenzte Langzeitdaten zum Einsatz dieser Therapien in der axSpA und diese beschränken

sich nahezu vollständig auf die r-axSpA. [129-132] Für die nr-axSpA hingegen liegen lediglich Langzeitdaten für einen Zeitraum von bis zu 4 Jahren vor. [133]

In der ESTHER Studie wurden bereits im Jahr 2005 Patienten mit einer aktiven frühen axSpA (also sowohl r-axSpA als auch nr-axSpA) eingeschlossen und im ersten Jahr im Rahmen einer multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Studie mit Sulfasalazin (n=36) oder dem TNFi Etanercept (n=40) behandelt. Diese Daten trugen einen wichtigen Teil zum aktuellen Wissenstand bei, dass TNFi bezüglich dem klinischen Ansprechen csDMARDs wie Sulfasalazin deutlich überlegen sind, [81] was auch weiterhin in die nationalen und internationalen Therapieempfehlungen Eingang findet. [49-51] Nach einem Jahr wurden bei Patienten, die sich in einer klinischen Remission befanden, die Therapie abgesetzt und der Verlauf engmaschig kontrolliert. Im Falle des Auftretens eines erneuten Krankheitsschubs, erfolgte eine (Re-) Therapie mit Etanercept. Kam es innerhalb des zweiten Studienjahrs zu keinem Krankheitsschub, verließen die Patienten die Studie in anhaltender Remission. Patienten, welche sich nach dem ersten Jahr hingegen nicht in Remission befanden, wurde im Falle einer Sulfasalazin Therapie auf Etanercept umgestellt oder bei bereits bestehender Etanercept Therapie wurde diese fortgeführt. [83] In der *Arbeit 3* analysierten wir nun die Langzeitdaten der ESTHER Studie nach bis zu 10 Jahren Etanercept Therapie. Da dies die längsten Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit zum Einsatz einer bDMARD Therapie bei der axSpA aus einer klinisch-randomisierten Studie sind, liefert diese Arbeit wichtige Daten für den klinischen Alltag, insbesondere wenn Patienten nach Langzeiterfahrungen und möglichen Sicherheitsrisiken fragen. Eine weitere Besonderheit besteht darin, dass das gesamte Spektrum der axSpA im Rahmen der ESTHER Studie eingeschlossen wurde und somit auch Vergleiche bezüglich Therapieansprechen, Krankheitsverlauf und Sicherheitsaspekten zwischen den zwei Subgruppen r-axSpA und nr-axSpA möglich sind. Diese Daten liefern somit einen wichtigen Beitrag zum aktuellen Verständnis der Erkrankung und deren Verlauf.

Ein weiteres wichtiges Thema in der aktuellen wissenschaftlichen Landschaft stellt die Hemmung – oder optimaler Weise komplette Verhinderung – der radiographischen Progression dar, um somit die langfristigen Folgeschäden, welche mit einer ausgeprägten Funktionseinschränkung

einhergehen, zu vermindern. Die Datenlage bezüglich des Effektes auf die radiographische Progression ist für die zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen widersprüchlich.

Für NSAR scheint es einen Effekt einer selektiven COX-2 Hemmung bei kontinuierlicher Einnahme auf die radiographische Progression zu geben, [54] welcher für Diclofenac als nicht-selektiven COX-2 Hemmer nicht nachgewiesen werden konnte. [55] Auch für die bDMARDs ist die Datenlage bezüglich des Effektes auf die radiographische Progression nicht eindeutig oder noch nicht vorhanden. Aktueller Konsens ist, dass wohl eine frühzeitige und langanhaltende Entzündungshemmung notwendig ist um einen nachweisbaren Einfluss auf den Progress vorhandener knöcherner Veränderungen sowie deren Neubildung zu zeigen. [56] Für die Therapie mittels JAK-Inhibition liegen bisher noch keine Daten zur radiographischen Progression vor. In einer laufenden Vergleichsstudie wird aktuell untersucht, ob die Therapie mittels IL-17i einen Vorteil bezüglich der Hemmung der radiographischen Progression gegenüber einer TNFi besitzt. [57] Daten zum Effekt einer Kombinationstherapie aus NSAR und bDMARD auf die radiographische Progression existieren nicht, obwohl diese Kombination im klinischen Alltag zum Standard der Therapie bei Patienten mit axSpA zählt. In der *Arbeit 4* stellten wir nun das Studienprotokoll einer nationalen, multizentrischen, randomisiert-kontrollierten, klinischen Studie vor, welche eben diese Fragestellung untersucht. Dies ist die erste Studie, die dies prospektiv analysiert: im Rahmen der CONSUL Studie wird der Effekt einer Kombinationstherapie von Celecoxib 2x200mg als selektivem COX-2 Hemmer mit dem TNFi Golimumab 50mg gegenüber einer Monotherapie mit Golimumab 50mg auf die radiographische Progression der Wirbelsäule über einen Zeitraum von zwei Jahren untersucht. [99] Die Studie konnte im Dezember 2018 mit 109 randomisierten Patienten vollrekrutiert werden und im Februar 2021 absolvierte der 98. und letzte Patient seine Abschlussvisite, sodass die Ergebnisse Ende 2021/Anfang 2022 erwartet werden. Diese Daten werden helfen, den Effekt auf die radiographische Progression der zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen besser zu verstehen und somit einen wichtigen Beitrag für zukünftige Therapieempfehlungen zu liefern.

Verlaufsbeurteilung der axialen Spondyloarthritis

Zur Verlaufsbeurteilung der axSpA gibt es sehr detaillierte und praxisnahe Empfehlungen und Erklärungen internationaler Fachgesellschaften. [49, 58, 61, 63, 67] Auf Grund der klaren Evidenzlage zum Nutzen des ASDAS zur Beurteilung der Krankheitsaktivität (siehe 1.1.9 und 3.5) stimmen sowohl die Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften als auch Expertengremien darin überein, dass dieser auch im Rahmen der klinischen Routine erhoben und als Grundlage für Therapieentscheidungen herangezogen werden sollte. [49, 66] So wird das angestrebte Therapieziel Remission (=inaktive Erkrankung) auch über einen ASDAS Wert von kleiner 1,3 definiert. [66, 101] Da der ASDAS auf Grundlage des CRP das empfohlene Instrument darstellt und dessen Bestimmung jedoch mehrere Stunden bis Tage dauert, ist der Einsatz zur direkten Therapieentscheidung im klinischen Alltag sowie auch zur Implementation eines sogenannten „Treat-to-Target“ (T2T) Konzepts, bei welchem Therapieentscheidungen anhand eines vorab definierten Therapieziels getroffen werden, erschwert. Dies ist sicherlich auch einer der Hauptgründe, warum trotz der eindeutigen und einheitlichen Empfehlungen die Verbreitung im klinischen Alltag nicht flächendeckend erfolgt und weiterhin häufig nur der BASDAI, welcher innerhalb weniger Minuten durch den Patienten ausgefüllt wird und keiner Blutentnahme bedarf, zur Erhebung der Krankheitsaktivität bei axSpA Patienten verwendet wird. Die in *Arbeit 5* vorgestellte Studie zum Einsatz des ASDAS auf der Grundlage eines CRP Schnelltests (ASDAS-Q), welcher innerhalb von zwei Minuten recht akkurate Ergebnisse liefert und für deren Berechnung potenziell auch ein Tropfen Kapillarblut aus der Fingerbeere ausreicht, besitzt auf Grund seines hervorragenden Abschneidens (94% Übereinstimmung mit dem etablierten aber mit einer Zeitverzögerung von Stunden bis Tagen assoziierten ASDAS-CRP) das Potential dies zu verändern. Als Kritikpunkt an dieser Studie ist sicherlich die verhältnismäßig geringe Anzahl von 50 Patienten zu nennen. Nichtsdestotrotz fand auf Grund dieser Daten der ASDAS-Q In den zwei wissenschaftlich für die axSpA führenden deutschen Zentren bereits Eingang in die klinische Routine und auch eine laufende internationale Studie zur Evaluation des Nutzens eines T2T

Konzepts bei der aktiven axSpA hat den ASDAS-Q als Grundlage der Therapieentscheidungen bereits im Studienprotokoll integriert. [134] So lässt sich spekulieren, dass die in *Arbeit 5* vorgestellten Daten zukünftig den klinischen Alltag verändern werden und somit beitragen können, die Versorgungssituation von axSpA Patienten nachhaltig zu verbessern. Für eine flächendeckende Verbreitung und Aufnahme in internationale Empfehlungen sollten noch bestätigende Studien erfolgen, welche idealerweise multizentrisch und mit einer größeren Patientenzahl durchgeführt werden sollten.

5. Zusammenfassung

In den letzten zwei Dekaden haben sich im Feld der Spondyloarthritiden wichtige Neuerungen ergeben. Vordergründig sind das Konzept der axialen Spondyloarthritis als Kontinuum mit zwei Untergruppen – der radiographischen axialen Spondyloarthritis und der nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis, die Diagnostik der Erkrankung unter Einbezug der MRT zur Erkennung der Frühformen der Erkrankung sowie direkten Visualisierung entzündlicher Prozesse im Bereich der Wirbelsäule sowie der SIG, die Implementation neuer Klassifikationskriterien sowie die Zulassung diverser hocheffektiver Therapien zu nennen.

Nichtsdestotrotz bleiben weitere wichtige Fragen bestehen. So ist insbesondere die Ätiologie und Pathogenese der axSpA nicht ausreichend verstanden und somit stehen lediglich effektive Behandlungsansätze, jedoch weiterhin keine Heilungsmöglichkeiten dieser chronischen immunvermittelten Erkrankung zur Verfügung stehen. Ein wichtiger Schritt zu einem besseren Verständnis der Erkrankung könnte in der Entdeckung des Zusammenspiels des gastro-intestinalen Microbioms mit den Spondyloarthritiden bestehen. [135, 136] Dessen Einfluss auf Krankheitsentstehung und Krankheitsaktivität muss jedoch noch weiter erforscht werden, um hieraus möglichen Nutzen ziehen zu können.

Auch konnte die Diagnoseverzögerung deutlich verkürzt werden, jedoch ist diese weiterhin mit durchschnittlich 5,7 Jahren in Deutschland [41] inakzeptabel lange und der Fokus zur Frühdiagnose muss beibehalten und nach neuen Möglichkeiten - auch unter Einbezug digitaler Ansätze – gesucht werden. Darüber hinaus erreichen trotz der Zulassung von bDMARDs als neue Therapieoptionen im klinischen Alltag weiterhin weniger als die Hälfte der axSpA Patienten den angestrebten Zustand einer inaktiven Erkrankung. [137, 138] Dies muss als ein klares Signal verstanden werden einerseits die zur Verfügung stehenden Therapien konsequenter einzusetzen und andererseits nach weiteren Therapieoptionen sowie komplementären Maßnahmen zu forschen. Da auf Grund der zum Teil erst kürzlich erfolgten Zulassungen diverser bDMARDs für das gesamte Spektrum der axSpA Langzeiterfahrungen zum Einsatz dieser Medikamente in der Patientengruppe mit axSpA fehlen, ist es von hoher Bedeutung Erfahrungen zu Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapien bei Patienten

mit axSpA im „echten Leben“ anhand von Registerdaten und Beobachtungsstudien zu sammeln. Um einen Leitfaden für die optimale Versorgung von axSpA Patienten zu haben stellen die kürzlich veröffentlichten Qualitätsstandards der ASAS [67] einen Meilenstein dar. Jedoch müssen Wege identifiziert werden, wie die hier empfohlenen Maßnahmen auch im Rahmen der klinischen Routine unter dem wirtschaftlichen Druck sowie in Anbetracht der aktuellen Versorgungssituation erreicht werden können.

Im Rahmen dieser Habilitationsschrift wurde der aktuelle Stand zu den Themen der Diagnostik, Therapie und Verlaufsbeurteilung bei der axialen Spondyloarthritis erörtert, die eigenen Arbeiten zu dem Thema vorgestellt und deren möglicher Einfluss auf die Versorgungssituation von Betroffenen diskutiert. Darüber hinaus wurden weiterhin bestehende Fragen zur axialen Spondyloarthritis definiert, welche im Rahmen wissenschaftlicher Projekte in der Zukunft bearbeitet werden sollten.

6. Literaturverzeichnis

1. Sieper, J. and D. Poddubnyy, *Axial spondyloarthritis*. Lancet, 2017. **390**(10089): p. 73-84.
2. Baraliakos, X. and J. Braun, *Spondyloarthritides*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011. **25**(6): p. 825-42.
3. Proft, F. and D. Poddubnyy, *Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria*. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2018. **10**(5-6): p. 129-139.
4. Vander Cruyssen, B., et al., *The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(8): p. 1072-7.
5. Molto, A., et al., *Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(6): p. 1016-23.
6. Redeker, I., et al., *The prevalence and impact of comorbidities on patients with axial spondyloarthritis: results from a nationwide population-based study*. Arthritis Res Ther, 2020. **22**(1): p. 210.
7. Zhao, S.S., et al., *Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis*. Rheumatology (Oxford), 2020. **59**(Suppl4): p. iv47-iv57.
8. Rudwaleit, M., M.A. Khan, and J. Sieper, *The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria?* Arthritis Rheum, 2005. **52**(4): p. 1000-8.
9. *abgerufen am 27.09.2021*. Available from: <https://www.asas-group.org/education/asas-slide-library/>.
10. Baraliakos, X., et al., *The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis*. Arthritis Res Ther, 2008. **10**(5): p. R104.
11. Baraliakos, X. and J. Braun, *[Imaging in patients with axial spondylarthritis with focus on new bone formation]*. Z Rheumatol, 2020. **79**(1): p. 33-39.
12. Poddubnyy, D. and J. Sieper, *Mechanism of New Bone Formation in Axial Spondyloarthritis*. Curr Rheumatol Rep, 2017. **19**(9): p. 55.
13. Sieper, J., et al., *Axial spondyloarthritis*. Nat Rev Dis Primers, 2015. **1**: p. 15013.
14. Appel, H., M. Rudwaleit, and J. Sieper, *Relevance of osteoproliferation as an outcome parameter in ankylosing spondylitis*. Nat Clin Pract Rheumatol, 2008. **4**(11): p. 578-9.

15. Appel, H. and J. Sieper, *Spondyloarthritis at the crossroads of imaging, pathology, and structural damage in the era of biologics*. *Curr Rheumatol Rep*, 2008. **10**(5): p. 356-63.
16. Poddubnyy, D., *Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2020. **59**(Suppl4): p. iv6-iv17.
17. Poddubnyy, D., *[Axial spondyloarthritis - Update 2021]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2021. **146**(3): p. 185-190.
18. Robinson, P.C., R. Sengupta, and S. Siebert, *Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (nr-axSpA): Advances in Classification, Imaging and Therapy*. *Rheumatol Ther*, 2019. **6**(2): p. 165-177.
19. Braun, J., M. Rudwaleit, and J. Sieper, *[Spondyloarthritides]*. *Internist (Berl)*, 2011. **52**(6): p. 657-70.
20. Braun, J., X. Baraliakos, and U. Kiltz, *Non-radiographic axial spondyloarthritis: a classification or a diagnosis?* *Clin Exp Rheumatol*, 2016. **34**(1 Suppl 95): p. S5-6.
21. Braun, J. and J. Sieper, *Classification, diagnosis, and referral of patients with axial spondyloarthritis*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2012. **38**(3): p. 477-85.
22. Kiltz, U., X. Baraliakos, and J. Braun, *[Spondyloarthritis - the novel concept. An introduction to the diagnosis and treatment of axial spondyloarthritis]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2012. **137**(36): p. 1745-7.
23. Baraliakos, X. and J. Braun, *Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences?* *RMD Open*, 2015. **1**(Suppl 1): p. e000053.
24. van der Linden, S., H.A. Valkenburg, and A. Cats, *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria*. *Arthritis Rheum*, 1984. **27**(4): p. 361-8.
25. Bennett, P. and B. TA, *Population studies of the rheumatic diseases*. . Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, International Congress Series., 1966. **148**: p. 456-457.
26. Rudwaleit, M., 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**(6): p. 777-83.
27. Braun, J., *Axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2018. **57**(suppl_6): p. vi1-vi3.
28. Calin, A., et al., *Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis*. *JAMA*, 1977. **237**(24): p. 2613-4.

29. Rudwaleit, M., et al., *Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(2): p. 569-78.
30. Sieper, J., et al., *New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(6): p. 784-8.
31. Bengtsson, K., et al., *Incidence of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a national register-based cohort study*. *Rheumatology (Oxford)*, 2021. **60**(6): p. 2725-2734.
32. Kiltz, U., X. Baraliakos, and J. Braun, *[Management of axial spondyloarthritis]*. *Internist (Berl)*, 2016. **57**(11): p. 1060-1068.
33. Ermann, J., *Pathogenesis of Axial Spondyloarthritis - Sources and Current State of Knowledge*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2020. **46**(2): p. 193-206.
34. Braun, J., et al., *Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**(1): p. 58-67.
35. Lopez-Medina, C., et al., *Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis*. *RMD Open*, 2019. **5**(2): p. e001108.
36. Rudwaleit, M., et al., *The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort*. *Arthritis Rheum*, 2009. **60**(3): p. 717-27.
37. Stolwijk, C., et al., *Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016. **68**(9): p. 1320-31.
38. van Tubergen, A., *The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis*. *Nat Rev Rheumatol*, 2015. **11**(2): p. 110-8.
39. Bohn, R., et al., *Incidence and prevalence of axial spondyloarthritis: methodologic challenges and gaps in the literature*. *Clin Exp Rheumatol*, 2018. **36**(2): p. 263-274.
40. Ritchlin, C. and I.E. Adamopoulos, *Axial spondyloarthritis: new advances in diagnosis and management*. *BMJ*, 2021. **372**: p. m4447.
41. Redeker, I., et al., *Determinants of diagnostic delay in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data*. *Rheumatology (Oxford)*, 2019. **58**(9): p. 1634-1638.

42. Garrido-Cumbrera, M., et al., *The European Map of Axial Spondyloarthritis: Capturing the Patient Perspective-an Analysis of 2846 Patients Across 13 Countries*. *Curr Rheumatol Rep*, 2019. **21**(5): p. 19.
43. Maksymowych, W.P., *The role of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis*. *Nat Rev Rheumatol*, 2019. **15**(11): p. 657-672.
44. Maksymowych, W.P., et al., *MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group*. *Ann Rheum Dis*, 2019. **78**(11): p. 1550-1558.
45. Maksymowych, W.P. and U. Weber, *Diagnostic utility of MRI in early spondyloarthritis*. *Curr Rheumatol Rep*, 2011. **13**(5): p. 402-8.
46. Maksymowych, W.P., *The role of MRI in the evaluation of spondyloarthritis: a clinician's guide*. *Clin Rheumatol*, 2016. **35**(6): p. 1447-55.
47. Maksymowych, W.P., et al., *Data-Driven Definitions for Active and Structural MRI Lesions in the Sacroiliac Joint in Spondyloarthritis and their Predictive Utility*. *Rheumatology (Oxford)*, 2021.
48. Mandl, P., et al., *EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice*. *Ann Rheum Dis*, 2015. **74**(7): p. 1327-39.
49. van der Heijde, D., et al., *2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(6): p. 978-991.
50. Ward, M.M., et al., *2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis*. *Arthritis Rheumatol*, 2019. **71**(10): p. 1599-1613.
51. Kiltz, U., et al., *[Long version on the S3 guidelines for axial spondyloarthritis including Bechterew's disease and early forms, Update 2019 : Evidence-based guidelines of the German Society for Rheumatology (DGRh) and participating medical scientific specialist societies and other organizations]*. *Z Rheumatol*, 2019. **78**(Suppl 1): p. 3-64.
52. van der Heijde, D., et al., *Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial*. *Lancet*, 2019. **394**(10214): p. 2108-2117.
53. Deodhar, A., et al., *Upadacitinib in Active Ankylosing Spondylitis: 1-Year Results From the Double-Blind, Placebo-Controlled SELECT-AXIS 1 Study and Open-Label Extension*. *Arthritis Rheumatol*, 2021.

54. Wanders, A., et al., *Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(6): p. 1756-65.
55. Sieper, J., et al., *Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS)*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(8): p. 1438-43.
56. Sepriano, A., et al., *Biological DMARDs and disease modification in axial spondyloarthritis: a review through the lens of causal inference*. *RMD Open*, 2021. **7**(2).
57. Baraliakos, X., et al., *Comparison of the Effects of Secukinumab and Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients with Ankylosing Spondylitis: Design of a Randomized, Phase IIIb Study (SURPASS)*. *Clin Drug Investig*, 2020. **40**(3): p. 269-278.
58. Sieper, J., et al., *The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68 Suppl 2**: p. ii1-44.
59. Garrett, S., et al., *A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. *J Rheumatol*, 1994. **21**(12): p. 2286-91.
60. Calin, A., et al., *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*. *Br J Rheumatol*, 1995. **34**(8): p. 793-4.
61. van der Heijde, D., et al., *Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis*. *J Rheumatol*, 1999. **26**(4): p. 951-4.
62. Zochling, J. and J. Braun, *Assessments in ankylosing spondylitis*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007. **21**(4): p. 699-712.
63. Boel, A., et al., *Domains to be considered for the core outcome set of axial spondyloarthritis: results from a 3-round Delphi survey*. *J Rheumatol*, 2021.
64. Lukas, C., et al., *Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(1): p. 18-24.
65. van der Heijde, D., et al., *ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(12): p. 1811-8.
66. Smolen, J.S., et al., *Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of*

- recommendations by an international task force. Ann Rheum Dis, 2018. 77(1): p. 3-17.*
67. Kiltz, U., et al., *Development of ASAS quality standards to improve the quality of health and care services for patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis, 2020. 79(2): p. 193-201.*
 68. Jenkinson, T.R., et al., *Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. J Rheumatol, 1994. 21(9): p. 1694-8.*
 69. van der Heijde, D., R. Landewe, and E. Feldtkeller, *Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. Ann Rheum Dis, 2008. 67(4): p. 489-93.*
 70. Feldtkeller, E., J. Bruckel, and M.A. Khan, *Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. Curr Opin Rheumatol, 2000. 12(4): p. 239-47.*
 71. Rudwaleit, M. and J. Sieper, *Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritis. Nat Rev Rheumatol, 2012. 8(5): p. 262-8.*
 72. Poddubnyy, D., et al., *Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis, 2015. 74(8): p. 1483-7.*
 73. Poddubnyy, D. and J. Sieper, *Treatment of Axial Spondyloarthritis: What Does the Future Hold? Curr Rheumatol Rep, 2020. 22(9): p. 47.*
 74. Poddubnyy, D. and J. Sieper, *Current Unmet Needs in Spondyloarthritis. Curr Rheumatol Rep, 2019. 21(9): p. 43.*
 75. Proft, F., et al., *Comparison of an online self-referral tool with a physician-based referral strategy for early recognition of patients with a high probability of axial spa. Semin Arthritis Rheum, 2020. 50(5): p. 1015-1021.*
 76. Sieper, J. and M. Rudwaleit, *Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. Ann Rheum Dis, 2005. 64(5): p. 659-63.*
 77. Brandt, H.C., et al., *Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis, 2007. 66(11): p. 1479-84.*
 78. Sieper, J., et al., *Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. Ann Rheum Dis, 2013. 72(10): p. 1621-7.*
 79. Poddubnyy, D., et al., *Evaluation of 2 screening strategies for early identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care. J Rheumatol, 2011. 38(11): p. 2452-60.*

80. Poddubnyy, D., et al., *Diagnosing axial spondyloarthritis: estimation of the disease probability in patients with a priori different likelihoods of the diagnosis*. Rheumatology (Oxford), 2021.
81. Song, I.H., et al., *Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(4): p. 590-6.
82. Song, I.H., et al., *Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(7): p. 1257-63.
83. Song, I.H., et al., *Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(7): p. 1212-5.
84. Song, I.H., et al., *Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial*. Ann Rheum Dis, 2013. **72**(6): p. 823-5.
85. Song, I.H., et al., *Consistently Good clinical response in patients with early axial spondyloarthritis after 3 years of continuous treatment with etanercept: longterm data of the ESTHER trial*. J Rheumatol, 2014. **41**(10): p. 2034-40.
86. Song, I.H., et al., *Prevention of new osteitis on magnetic resonance imaging in patients with early axial spondyloarthritis during 3 years of continuous treatment with etanercept: data of the ESTHER trial*. Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(2): p. 257-61.
87. Proft, F., et al., *Sustained clinical response and safety of etanercept in patients with early axial spondyloarthritis: 10-year results of the ESTHER trial*. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2021. **13**: p. 1759720X20987700.
88. Yoon, D.S., et al., *The effects of COX-2 inhibitor during osteogenic differentiation of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells*. Stem Cells Dev, 2010. **19**(10): p. 1523-33.
89. Kroon, F., et al., *Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(10): p. 1623-9.
90. Poddubnyy, D., et al., *Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic*

- progression in early axial spondylarthritis*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(5): p. 1388-98.
91. van der Heijde, D., R. Landewe, and S. van der Linden, *How should treatment effect on spinal radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis be measured?* Arthritis Rheum, 2005. **52**(7): p. 1979-85.
 92. van der Heijde, D., et al., *Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(5): p. 1324-31.
 93. van der Heijde, D., et al., *Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(10): p. 3063-70.
 94. van der Heijde, D., et al., *Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(4): p. R127.
 95. Braun, J., et al., *The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(6): p. 1107-13.
 96. van der Heijde, D., et al., *Limited radiographic progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4-year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial*. Ann Rheum Dis, 2018. **77**(5): p. 699-705.
 97. Baraliakos, X., et al., *Biologic therapy and spinal radiographic progression in patients with axial spondyloarthritis: A structured literature review*. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2020. **12**: p. 1759720X20906040.
 98. Molnar, C., et al., *TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort*. Ann Rheum Dis, 2018. **77**(1): p. 63-69.
 99. Proft, F., et al., *Study protocol: COmparison of the effect of treatment with Nonsteroidal anti-inflammatory drugs added to anti-tumour necrosis factor a therapy versus anti-tumour necrosis factor a therapy alone on progression of Structural damage in the spine over two years in patients with ankylosing spondylitis (CONSUL) - an open-label randomized controlled multicenter trial*. BMJ Open, 2017. **7**(6): p. e014591.
 100. Machado, P., et al., *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(1): p. 47-53.

101. Machado, P.M., et al., *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states*. *Ann Rheum Dis*, 2018. **77**(10): p. 1539-1540.
102. Chung, H.Y., et al., *ASDAS is associated with both the extent and intensity of DW-MRI spinal inflammation in active axial spondyloarthritis*. *RMD Open*, 2019. **5**(2): p. e001008.
103. Nam, E.J. and W.K. Lee, *Early achievement of ASDAS clinical response is associated with long-term improvements in metrological outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF-alpha blockers*. *Medicine (Baltimore)*, 2020. **99**(41): p. e22668.
104. Maksymowych, W.P., et al., *Structural changes in the sacroiliac joint on MRI and relationship to ASDAS inactive disease in axial spondyloarthritis: a 2-year study comparing treatment with etanercept in EMBARK to a contemporary control cohort in DESIR*. *Arthritis Res Ther*, 2021. **23**(1): p. 43.
105. Proft, F., et al., *Performance of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score based on a quick quantitative C-reactive protein assay in patients with axial spondyloarthritis*. *Joint Bone Spine*, 2020. **87**(1): p. 69-73.
106. Braun, A., et al., *Identifying patients with axial spondyloarthritis in primary care: how useful are items indicative of inflammatory back pain?* *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(10): p. 1782-7.
107. Reveille, J.D., J.P. Witter, and M.H. Weisman, *Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. **64**(6): p. 905-10.
108. Weisman, M.H., J.P. Witter, and J.D. Reveille, *The prevalence of inflammatory back pain: population-based estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-10*. *Ann Rheum Dis*, 2013. **72**(3): p. 369-73.
109. Braun, J., et al., *[Answering epidemiologic rheumatologic questions by cooperation with the large population-based SHIP cohort-findings with relevance for the diagnosis of axial spondyloarthritis (axSpA)]*. *Z Rheumatol*, 2021.
110. Lambert, R.G., et al., *Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(11): p. 1958-1963.
111. Baraliakos, X., et al., *Frequency of MRI changes suggestive of axial spondyloarthritis in the axial skeleton in a large population-based cohort of individuals aged <45 years*. *Ann Rheum Dis*, 2020. **79**(2): p. 186-192.

112. de Winter, J., et al., *Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of SpondyloArthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women With Postpartum Back Pain*. *Arthritis Rheumatol*, 2018. **70**(7): p. 1042-1048.
113. Renson, T., et al., *High prevalence of spondyloarthritis-like MRI lesions in postpartum women: a prospective analysis in relation to maternal, child and birth characteristics*. *Ann Rheum Dis*, 2020. **79**(7): p. 929-934.
114. Varkas, G., et al., *Effect of mechanical stress on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints: assessment of military recruits by magnetic resonance imaging study*. *Rheumatology (Oxford)*, 2018. **57**(3): p. 588.
115. Baraliakos, X., et al., *Which factors are associated with bone marrow oedema suspicious of axial spondyloarthritis as detected by MRI in the sacroiliac joints and the spine in the general population?* *Ann Rheum Dis*, 2020.
116. Weber, U., et al., *MRI of the sacroiliac joints in athletes: recognition of non-specific bone marrow oedema by semi-axial added to standard semi-coronal scans*. *Rheumatology (Oxford)*, 2020. **59**(6): p. 1381-1390.
117. Underwood, M.R. and P. Dawes, *Inflammatory back pain in primary care*. *Br J Rheumatol*, 1995. **34**(11): p. 1074-7.
118. Baraliakos, X., et al., *Early recognition of patients with axial spondyloarthritis-evaluation of referral strategies in primary care*. *Rheumatology (Oxford)*, 2020. **59**(12): p. 3845-3852.
119. Braun, J., et al., *[Identification of patients with axial spondylarthritis in primary care (AWARE study)]*. *Z Rheumatol*, 2019. **78**(6): p. 568-576.
120. Brandt, J., et al., *Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one-year followup*. *Arthritis Rheum*, 2001. **44**(12): p. 2936-7.
121. Brandt, J., et al., *Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab*. *Arthritis Rheum*, 2000. **43**(6): p. 1346-52.
122. Barthel, H.R., *Rapid remission of treatment-resistant ankylosing spondylitis with etanercept--a drug for refractory ankylosing spondylitis?* *Arthritis Rheum*, 2001. **45**(4): p. 404.
123. Haibel, H., et al., *Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(7): p. 1981-91.

124. Baeten, D., et al., *Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2013. **382**(9906): p. 1705-13.
125. Baeten, D., et al., *Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(26): p. 2534-48.
126. Deodhar, A., et al., *Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study*. *Arthritis Rheumatol*, 2021. **73**(1): p. 110-120.
127. Dougados, M., et al., *Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W)*. *Ann Rheum Dis*, 2020. **79**(2): p. 176-185.
128. Deodhar, A., et al., *Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2020. **395**(10217): p. 53-64.
129. van der Heijde, D., et al., *Maintenance of improvement in spinal mobility, physical function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis after 5 years in a clinical trial of adalimumab*. *Rheumatology (Oxford)*, 2015. **54**(7): p. 1210-9.
130. Baraliakos, X., et al., *Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years--early clinical response predicts long-term outcome*. *Rheumatology (Oxford)*, 2011. **50**(9): p. 1690-9.
131. Baraliakos, X., et al., *Long-term outcome of patients with active ankylosing spondylitis with etanercept-sustained efficacy and safety after seven years*. *Arthritis Res Ther*, 2013. **15**(3): p. R67.
132. Poddubnyy, D., et al., *Physical Function and Spinal Mobility Remain Stable Despite Radiographic Spinal Progression in Patients with Ankylosing Spondylitis Treated with TNF-alpha Inhibitors for Up to 10 Years*. *J Rheumatol*, 2016. **43**(12): p. 2142-2148.
133. van der Heijde, D., et al., *Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA*. *Rheumatology (Oxford)*, 2017. **56**(9): p. 1498-1509.
134. Poddubnyy, D., et al., *Treat-to-target strategy with secukinumab as a first-line biological disease modifying anti-rheumatic drug compared to standard-of-care treatment in patients with active axial spondyloarthritis: protocol for a randomised open-label phase III study, AScalate*. *BMJ Open*, 2020. **10**(9): p. e039059.

135. Gracey, E., et al., *Revisiting the gut-joint axis: links between gut inflammation and spondyloarthritis*. Nat Rev Rheumatol, 2020. **16**(8): p. 415-433.
136. Breban, M., M. Beaufrere, and S. Glatigny, *The microbiome in spondyloarthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2019. **33**(6): p. 101495.
137. Pina Vegas, L., et al., *Factors associated with remission at 5-year follow-up in recent onset axial spondyloarthritis: results from the DESIR cohort*. Rheumatology (Oxford), 2021.
138. Cruz-Machado, A.R., et al., *Effect of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs targeting remission in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis*. Rheumatology (Oxford), 2020. **59**(11): p. 3158-3171.

III. Danksagungen

Im Besonderen möchte ich meinem Vorgesetzten und Mentor, Herrn Professor Dr. Denis Poddubnyy danken. Er hat mich immer in meiner wissenschaftlichen Arbeit unterstützt, mir viel Freiraum in der Ausgestaltung meiner Aufgaben gelassen und viele Projekte dieser Habilitationsschrift persönlich initiiert.

Ich möchte außerdem Herrn PD Dr. Mathias Grünke und Herrn PD Dr. Matthias Witt danken, welche mir beide wissenschaftlich, vor Allem aber auch klinisch, sehr viel beigebracht und meinen Weg in die Rheumatologie maßgeblich beeinflusst haben.

Darüber hinaus möchte ich mich auch bei dem gesamten Team der Rheumatologie der Charité am Campus Benjamin Franklin sowie allen beteiligten Kooperationspartnern bedanken. Ohne diese außergewöhnliche Zusammenarbeit wäre die hier vorgelegte Arbeit nicht zustande gekommen.

Von Herzen möchte ich mich hiermit auch bei meinen Eltern Andrea und Dr. Ernst-Reinhard Proft sowie meiner gesamten Familie bedanken für all die Möglichkeiten die sie mir eröffnet haben und die Liebe und Unterstützung, die mir immerwährend zu Teil wurde.

Allen voran danke ich meiner geliebten Ehefrau Andrea Proft, für ihre Unterstützung, welche die Grundlage für nahezu alles in meinem Leben ist und ohne welche die gesamte hier vorgelegte Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Außerdem danke ich Ihr für Ihre bedingungslose Liebe und Loyalität sowie unsere drei wundervollen Söhne Ole Maximilian, Mathis Benjamin und Lasse Alexander Proft.

IV. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Unterschrift