

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Therapieoptionen bei Morbus

Bechterew

Ebner W

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2008; 15 (2), 84-88

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Therapieoptionen bei Morbus Bechterew

W. Ebner

Kurzfassung: Wie bei vielen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen hat auch die Behandlung des Morbus Bechterew, der ankylosierenden Spondylitis, in den letzten Jahren eine fulminante Entwicklung durchgemacht. Das geschah nicht nur durch den Einsatz von neuen, hocheffizienten antiphlogistisch wirkenden Substanzen, den TNF-alpha-Inhibitoren, sondern auch durch die Überarbeitung und Neuevaluierung bereits bekannter Therapien und die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien. Neben diesen kommt aber der Erarbeitung von Outcome Measures zur Kontrolle des Therapieerfolgs, wie sie von der ASAS International Working Group in den letzten Jahren kontinuierlich in breitgefächerten Delphi-Prozessen

entwickelt wurden, eine ganz entscheidende Bedeutung zu. In Zusammenarbeit mit der EULAR wurden Empfehlungen zum Management der AS erarbeitet. Trotz der heute zur Verfügung stehenden hochwirksamen Medikamente darf die gezielte Patientenschulung und Heilgymnastik nicht im Management der AS fehlen.

Abstract: Therapeutic Options for Ankylosing Spondylitis. As in many other inflammatory rheumatologic diseases the treatment of ankylosing spondylitis has evolved in a very imposing manner over the past years. This has not only been on the strength of

new highly effective anti-inflammatory drugs but is also due to the development of new treatment strategies and a reappraisal of established therapies. But just as important has been the development of outcome measures with the possibility to assess the effect of different kinds of therapy. The ASAS International Working Group in collaboration with EULAR has done this exercise very consistently also producing recommendations for the management of ankylosing spondylitis. But despite of the availability of highly effective drugs we must not neglect special patient education and physiotherapy in the management of ankylosing spondylitis. **J Miner Stoffwechs 2008; 15 (2): 84–88.**

Abkürzungen:

AS	=	Ankylosierende Spondylitis
BASDAI	=	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	=	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BSRBR	=	British Society of Rheumatology Biologics Register
DMARD	=	Disease Modifying Antirheumatic Drug
IGRA	=	Interferon-gamma Release Assay
MB	=	Morbus Bechterew
NSAR	=	Nichtsteroidale Antirheumatika
TNF	=	Tumor Necrosis Factor

■ Einleitung

Seit der Entwicklung der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) steht für die Behandlung der Schmerzsymptomatik des Morbus Bechterew (MB) nunmehr seit mehr als 45 Jahren eine wirksame medikamentöse Therapieform zur Verfügung. Trotzdem blieb diese Erkrankung bis vor wenigen Jahren ein Stiefkind des ärztlichen Interesses, was teilweise in einer groben Fehleinschätzung, teilweise einfach in einer erstaunlichen Unwissenheit über Art, Verbreitung, Diagnose und Therapiemöglichkeiten dieser Erkrankung begründet war. Das begann bei der extrem langen Diagnoselatenz, der Zeitspanne zwischen Auftreten der ersten Beschwerden und Diagnosestellung, die leider auch heute noch Jahre dauert, und endete leider häufig in einer therapeutischen Pseudoaktivität, da auf der einen Seite oft die Meinung vorherrschte, die Therapie sei ineffizient, und auf der anderen Seite durch den nicht vorhersehbaren Verlauf der Erkrankung, mit oft langen Perioden von relativer Beschwerdefreiheit, eine Therapie für nicht notwendig erachtet wurde.

Inzwischen hat sich die Situation entscheidend verändert. Waren früher nur einzelne, fast exotisch wirkende Forschergruppen um die Weiterentwicklung der Diagnose- und Therapiemöglichkeiten der ankylosierenden Spondylitis (AS) be-

Tabelle 1: Therapieoptionen bei M. Bechterew

- Baseline-Therapie
- Kortison (system.)
- DMARD (?)
- Biologika
- Weitere (chirurgisch, Strahlen, ...)

Tabelle 2: Baseline-Therapie bei ankylosierender Spondylitis (mod. nach [1])

- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
- Physiotherapie (spezielle WS-Gymnastik, Bechterew-Gymnastik)
- Bädertherapie (Stollentherapie)
- Lokale Kortisoninjektionen

müht, ist heute das Interesse um diese Erkrankung praktisch in sämtlichen rheumatologischen Forschungsbereichen sehr intensiv.

Das hat auch zur Verbesserung der Therapiemöglichkeiten für die AS geführt. Um den Therapieoptionen zur Behandlung der AS optimal gerecht werden zu können, müssen medikamentöse, physikalisch-balneologische und eventuell orthopädisch-chirurgische Maßnahmen in ihrer Priorität individuell für den jeweiligen Patienten genau beurteilt werden.

Dabei ist auch zu beachten, ob die Erkrankung auf das Achsenskelett beschränkt ist oder auch die peripheren Gelenke betrifft oder Organbeteiligungen, wie Iridozyklitis, Darmentzündungen, urogenitale oder kardiovaskuläre Komplikationen, aufweist (Tab. 1).

■ Die Baseline-Therapie

Den Grundstock der Therapiestrategie bei MB bildet die Baseline-Therapie [1] mit NSAR, gezielter Wirbelsäulengymnastik, Balneotherapie und lokalen, intraartikulär oder im Bereich von Enthesiopathien gesetzten Glukokortikoidinjektionen (Tab. 2).

Dabei stellen die NSAR den Eckpfeiler in der Therapie des M. Bechterew dar [2]. Nicht nur dass mit ihnen in mehr als 50 %

Korrespondenzadresse: Dr. Wolfgang Ebner, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, 2. Med. Abt., Zentrum für Diagnose und Therapie rheumatischer Erkrankungen, A-1130 Wien, Wolkersbergstraße 1, E-Mail: wolfgang.ebner@wienkav.at

Tabelle 3: Zusammenfassung des Cochrane-Reviews über die Physiotherapie bei AS und der Empfehlungen der ASAS-Working Group (mod. nach [5, 6])

- Das optimale Therapiemanagement der AS erfordert eine Kombination von nicht pharmakologischen und pharmakologischen Behandlungen.
- Physiotherapie bringt für Patienten mit AS einen Benefit.
- Kontrollierte Gruppen-Physiotherapie wirkt besser als individuelle (Heim-) Gymnastik.
- Eine dreiwöchige Kurbehandlung (Bad Gastein) zeigte einen leichten Vorteil gegenüber der wöchentlichen ambulanten Behandlung mit Physiotherapie (individuell oder in der Gruppe) und wies auch eine besser Kosteneffizienz auf.

ein sehr guter und in zusätzlichen ca. 20 % ein noch guter analgetischer Effekt bei dieser Erkrankung erzielt werden kann, haben NSAR, kontinuierlich eingenommen, möglicherweise auch eine progredienzverzögernde Wirkung [3]. Dabei ist die Wirkung nicht auf das Achsenskelett beschränkt, wenn sie hier auch am effizientesten ausfällt. Die NSAR vermindern auch die Symptomatik an den peripheren Gelenken und bei Enthesiopathien. Sie werden außerdem bei Auftreten einer okulären Mitbeteiligung in Form der Iridozyklitis eingesetzt, sowohl systemisch wie auch lokal in Salben- oder Tropfenform. Kompliziert wird die Entscheidung über ihren Einsatz, wenn eine intestinale Mitbeteiligung in Form einer Kolitis oder Ileitis vorliegt. Es gibt zwar keine gesicherten Daten über eine Initiierung oder Exazerbation von entzündlichen Darmerkrankungen im Rahmen einer AS durch NSAR [4], trotzdem werden sie von den Gastroenterologen in diesem Fall eher kritisch gesehen. Der Rheumatologe muss hier pragmatisch vorgehen, da mit puren Analgetika die meist entzündlich bedingte Schmerzsymptomatik nicht ausreichend beherrscht werden kann und die systemische Anwendung von Glukokortikoiden bei den seronegativen Spondyloarthritis ebenfalls keine Therapieoption ist.

Eine krankheitsspezifische Präferenz für ein bestimmtes NSAR ist nicht gegeben, individuell können aber substanzabhängige Unterschiede sowohl in der Wirkung wie auch in der Verträglichkeit festgestellt werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen, wie mögliche kardiovaskuläre Komplikationen, können, unabhängig ob unspezifisches NSAR oder Cox-2-Inhibitor, die Anwendung limitieren. Bei längerfristiger Anwendung bedürfen auch die Leber- und Nierenfunktionsparameter wie auch das Blutbild einer regelmäßigen Kontrolle.

Bei 50 % der Betroffenen reicht die alleinige Gabe eines NSAR nicht zur Kupierung der Beschwerden. Physikalische Therapiemaßnahmen und Kurbehandlungen, die häufig das sehr komplexe Behandlungsregime ergänzen, können dann noch zu einer Besserung verhelfen. Hier ist besonders die Behandlung im Heilstollen Böckstein (Bad Gastein) zu erwähnen. Eine *conditio sine qua non* für einen Therapieerfolg, insbesondere zu Erhaltung der Wirbelsäulenbeweglichkeit bzw. zur Vermeidung einer ungünstig fixierten Haltung bei eingetretener Wirbelsäulenversteifung ist die konsequente Wirbelsäulengymnastik. Die Zusammenfassung eines Cochrane-Reviews [5] und der Empfehlung der ASAS-Working Group zu diesen Therapieformen ist in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 4: DMARD in der Therapie der AS

- Es gibt keine Evidenz für die Wirkung von MTX auf die axiale Symptomatik [8].
- Auch für Sulfasalazin ist der Effekt nur auf die peripheren Gelenke nachgewiesen [9].
- Sulfasalazin zeigt in einer Studie eine Frequenzverminderung bei rezidivierender akuter Uveitis [10].
- Pamidronat zeigt in einer Studie eine Besserung des axialen Schmerzes und der WS-Funktion [11].

Im Gegensatz zur systemischen Glukokortikoidgabe bringt die lokale Applikation intra- oder periartikulär wie auch im Bereich von Enthesiopathien nach Expertenmeinung sehr wohl einen therapeutischen Benefit. Harte Studiendaten liegen dafür allerdings, mit Ausnahme für die Sakroiliakalgelenke, nicht vor. Bei Therapieresistenz der durch die Sakroiliitis bedingten Sakralgien auf die übliche Kombination von NSAR, Analgetika und physikalischer Therapie ist aber ein Therapieversuch mit einer lokalen Kortisoninfiltration durchaus angebracht. Die Mischung mit einem Lokalanästhetikum, z. B. Mepivacain, verhilft dabei oft zu einem rascheren Wirkungseintritt der Analgesie. Bei der als Begleiterkrankung der AS häufig auftretenden Iridozyklitis hat die lokale Glukokortikoidapplikation in der Anwendung als Tropfen oder auch als peri- oder retrobulbäre Injektion eines wasserlöslichen Kortikosteroids einen anerkannten therapeutischen Stellenwert.

■ Systemische Glukokortikoidtherapie

Die mindere Bedeutung einer systemischen Glukokortikoidmedikation bei AS, sei es peroral oder parenteral (intramuskulär oder per infusionem), lässt sich mit einem Satz aus den ASAS/EULAR-Empfehlungen [7] zur Behandlung dieser Erkrankung wiedergeben: Die Anwendung einer systemischen Kortikosteroidtherapie bei axialer Krankheitsmanifestation wird durch keine Evidenz unterstützt. Leider zeigte diese Therapieform selbst bei den fallweise nachweisbaren Verlaufsformen mit peripherer Polyarthritis, wie ja auch häufig bei der Psoriasisarthritis feststellbar, nur einen sehr unbefriedigenden Effekt. Es besteht dann die Gefahr, dass relativ hohe Kortikosteroiddosen über längere Zeit zugeführt werden, mit all den bekannten ungünstigen Nebeneffekten, die aus einer solchen Langzeitanwendung resultieren können.

■ Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) – Basistherapie (Tab. 4)

Auch bei dieser Medikamentengruppe, die für eine Behandlung der chronischen Polyarthritis eine nicht verzichtbare Notwendigkeit darstellt, spricht die Datenlage gegen den Einsatz bei AS mit alleiniger axialer Symptomatik. Sind auch periphere Gelenke betroffen, so kann ein Versuch mit Sulfasalazin in der Dosierung bis zu dreimal täglich zwei Filmtabletten unternommen werden. Gestützt wird diese Empfehlung durch eine einzige Langzeitstudie über drei Jahre, in welcher die mit Sulfasalazin behandelten Patienten signifikant weniger Schmerzepisoden ($p < 0,05$) in den peripheren Gelenken aufwiesen als die Placebogruppe [9].

Tabelle 5: Applikationsart und Dosierung der TNF-alpha-Inhibitoren bei Indikation Morbus Bechterew

Internat. Name	Handelsname	Wirkstoff	Applikation	Dosierung	Intervall
Infliximab	Remicade®	Chim. monoklon AK (25 % Mausprotein)	intravenös als Infusion	3–5 mg/kg/KG	Alle 6–8 Wochen
Etanercept	Enbrel®	Lösl. Rezeptor (p75): Fusionsprotein	subkutan	50 mg	1 x pro Woche
Adalimumab	Humira®	Vollhumaner monoklonaler Antikörper	subkutan	40 mg	Alle 2 Wochen

In einer anderen Studie war mit Sulfasalazin eine Frequenzverminderung des Auftretens von rezidivierenden akuten Uveitiden zu erreichen [10]. Diese durch weitere Studie nicht bestätigten Erfolge werden durch die heute vorliegenden Erfolgsdaten mit TNF-Blocker bei dieser Indikation weiter relativiert. Auch für Methotrexat ist ein Therapieeffekt am Achsenskelett nicht nachweisbar und auch in der einzigen Studie, die den Erfolg auf die peripheren Gelenke *per se* beurteilte, war keine Signifikanz im Outcome feststellbar. Immer wieder diskutiert und in Studien vereinzelt geprüft wurde der Therapieeffekt von Bisphosphonaten bei MB, ohne dass dabei, mit einer Ausnahme, ein therapeutischer Benefit festgestellt werden konnte [11]. Die ASAS/EULAR-Empfehlungen gehen in ihrer Zusammenfassung auf diese Substanzgruppe nicht ein und auch die 3e-Initiative sieht ihren Einsatz bei MB nur bei gleichzeitigem Vorliegen einer Osteoporose gerechtfertigt.

■ Die Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten

Nachdem Braun et al. [12] bereits 1995 erhöhte Konzentrationen von TNF-mRNA in Biopsien aus den Sakroiliakalgelenken von Bechterew-Patienten nachweisen konnten und sich in den folgenden Jahren die Therapie der gegen die „Standardmedikation“ mit NSAR, DMARD und Kortison refraktären chronischen Polyarthritiden mit den ersten TNF-alpha-Blockern höchst effizient zeigte, war es nur mehr eine Frage der Zeit, diese Therapieoption auch bei der AS in randomisierten klinischen Studien zu prüfen. Alle drei bisher von den Arzneimittelbehörden für die Behandlung der AS zugelassenen TNF-alpha-Inhibitoren (Tab. 5) erwiesen sich dabei als hochwirksam [13–15]. Sie führten in vergleichbarer statistischer Signifikanz zur Verbesserung der Krankheitsaktivität und den Krankheitsverlauf beschreibenden Outcome Measures. In einigen Fällen wurde eine Verbesserung bis hin zu Teilremissionen und auch Remissionen erreicht, wobei die Validierung des Bewertungsinstruments einer Remission noch aussteht [16]. Der positive Response betraf dabei nicht nur das Ausmaß der Schmerzen, sondern auch die Beweglichkeit und Funktion des Achsenskeletts bzw. ebenso, wenn mitbetroffen, der peripheren Gelenke.

Die Wirkung der TNF-Inhibitoren ist bei Morbus Bechterew im Vergleich zur rheumatoiden Arthritis häufig noch besser und nicht so selten können die empfohlenen Verabreichungsintervalle verlängert werden. Diese entsprechen, bei ebenfalls gleicher Dosierung, der Vorgangsweise bei der chronischen Polyarthritiden. Für Infliximab wurde zwar die Dosierungs- und Intervallempfehlung von 5 mg/kg Körpergewicht alle 6 Wochen aus der Zulassungsstudie übernommen, der klinische Alltag zeigt aber häufig eine ebenso gute Wirkung bei Gabe von 3 mg/kg KGW und einem Intervall von 8 Wochen. Eine gute Wirkung zeigen die TNF-Blocker auch auf die gegenüber

Tabelle 6: Indikationsstellung für die Behandlung des M. Bechterew mit TNF-alpha-Blocker

Voraussetzungen:

- Diagnose nach den modifizierten New-York-Kriterien
- Schmerzen trotz Therapie mit NSAR oder anderen Analgetika über einen Zeitraum von 6–8 Wochen in der maximal empfohlenen und verträglichen Dosierung
- BASDAI ≥ 4
- CRP oder BSG über dem Normwert

der Standardtherapie mit NSAR, physikalischen Maßnahmen und lokalen Kortisoninfiltrationen oft resistenten Enthesiopathien. In einem systematischen Review und einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die Anti-TNF-alpha-Therapie auch die Frequenz von akuten Uveitis-Attacken bei AS reduzieren kann. Dabei dürften die TNF-Antikörper dem löslichen Rezeptor an Wirksamkeit überlegen sein [17].

Trotz des mit allen drei bisher in der Therapie der AS zugelassenen TNF-Inhibitoren erreichbaren Erfolgs in der Reduktion der klinischen Symptomatik, der fallweise zumindest einer Teilremission nahekommend, fehlt ein Beweis für einen Progressionsstopp der morphologischen Wirbelsäulenveränderungen. In Studien mit begleitender Darstellung des Achsenskeletts durch MRI-Technik konnte zwar ein Rückgang der entzündlichen Veränderungen an den Wirbelkörpern nachgewiesen werden, eine komplette Eliminierung war aber in den meisten Fällen auch nach zwei Jahren Beobachtung nicht gelungen [18]. Zurzeit spricht die Datenlage dafür, dass die TNF-Inhibitoren zwar die Entzündung am Achsenskelett sehr gut beherrschen können, eine reduzierende Wirkung auf die Ausbildung von Syndesmophyten, wenn deren Wachstum erst einmal eingeleitet ist, damit aber nicht verbunden sein dürfte. In Ermangelung von Kriterien zur Frühdiagnose der AS konnte bisher auch keine Evidenz dafür erbracht werden, ob der möglichst frühe Einsatz einer Anti-TNF-Therapie, also vor der Ausbildung von Syndesmophyten, die fortschreitende Ankylosierung der Wirbelsäule verhindern kann.

Erwartungsgemäß bringt der zusätzliche Einsatz von DMARD im Gegensatz zu den Erfahrungen bei der chronischen Polyarthritiden keine Effizienzsteigerung [7].

Die Anwendung der TNF-alpha-Blocker bei der AS unterliegt von Experten in Advisory Boards erarbeiteten Auflagen, sowohl was die Indikation (Tab. 6) und Fortführung der Therapie wie auch die Sicherheit betrifft [19–21]. Diese Kriterien werden auch von den Krankenversicherungsträgern zur Beurteilung der Ansprüche für einen Kostenersatz verwendet. Das birgt natürlich die Gefahr in sich, dass Grenzfälle durch den Rost fallen und vom Kostenersatz ausgeschlossen werden. Auch können solche Kriterien unaktuell werden und es dauert oft geraume Zeit, bis sie auf den letzten wissenschaftlichen Stand gebracht werden. Unter Bechterew-Experten herrscht

Tabelle 7: Kontraindikationen zur Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten

- Akute oder chron. aktive Infekte
- Abgelaufene oder aktive Tbc
- Malignome aktuell oder anamnestisch
- Manifeste kard. Dekompensation (über NYHA II)
- Allergie gegen eine der Substanzen

heute einhellig die Meinung vor, dass durch die Bedingung der Diagnosestellung über die New-York-Kriterien die TNF-alpha-Blocker häufig zu spät zum Einsatz kommen. Andererseits fehlen aber zurzeit noch ausreichend evaluierte Kriterien, die eine frühe verlässliche Diagnose zulassen.

Die Effizienz der Therapie muss dokumentiert werden. Dazu eignen sich als einfachste Parameter der BASDAI und BASFI. Die ASAS Working Group hat noch andere Response-Kriterien (ASAS response criteria, 5/6 response criteria) erarbeitet [22, 23], die aber vor allem für Anwendung bei klinischen Studien gedacht sind und deren Dokumentation in Österreich von den Versicherungsträgern auch nicht gefordert wird.

Die oft fulminant positive Wirkung der TNF-alpha-Blocker auf die Krankheitsaktivität des MB sollte aber nicht dazu verleiten, ihre möglichen, fallweise nicht ungefährlichen Nebenwirkungen aus den Augen zu verlieren. Die wichtigsten Kontraindikationen sind unbedingt zu berücksichtigen (Tab. 7). Vor Beginn der Therapie muss eine akute oder chronisch aktive Infektion ausgeschlossen werden [24]. In allen Guidelines wird ein Tuberkulose-Screening zumindest mittels Hauttest und Lungenröntgen gefordert. Wird eine manifeste Tuberkulose nachgewiesen, ist sie mit einer entsprechenden Kombinationstherapie zu behandeln. Eine latente Tb, mit positivem Hauttest oder Quantiferon®-TB-Gold-Test (IGRA) ohne anderwärtige klinische Manifestation, bedarf einer präventiven Monotherapie mit INH vor Einleitung einer Behandlung mit TNF-alpha-Blocker. Ab wann nach Beginn einer solchen Monotherapie die TNF-alpha-Antagonisten eingesetzt werden können, wird unterschiedlich gehandhabt. Auch wie lange eine solche präventive Medikation durchgeführt werden soll, wird uneinheitlich beurteilt. Ob der lösliche Rezeptor gegenüber dem Antikörper ein geringeres Tuberkuloserisiko birgt, ist noch nicht ausdiskutiert [25].

Zum Thema Malignomentstehung unter TNF-alpha-Blocker liegen inzwischen viele Publikationen vor. Dabei wird auf umfangreiche nationale Register mit Tausenden Patienten zurückgegriffen. Die meisten Autoren sehen kein vermehrtes Auftreten von Malignomen, zumindest was die soliden Tumore betrifft [6]. Ist ein Karzinom im Anamnesezeitraum von 10 Jahren erhebbar, steigt aber das Risiko für ein neuerliches Karzinom unter der Therapie mit TNF-Blocker auf mehr als das Doppelte [26]. Da die Lymphomrate bei der chronischen Polyarthrit an sich schon höher als in der gesunden Vergleichspopulation ist, ist hier die Bewertung etwas schwierig. Aber Wolfe hat nach Auswertung von 19.562 Patienten, wovon 10.834 eine TNF-Blocker-Therapie erhalten hatten, kein erhöhtes Lymphomrisiko für die mit Anti-TNF-alpha behandelten Patienten gefunden [27].

Die Therapie mit den TNF-alpha-Antagonisten hat für die Therapie der AS zwar einen entscheidenden Durchbruch ge-

bracht und die Therapieerfolge sind für Patient und Arzt ein äußerst positives Erlebnis. Das darf aber den behandelnden Rheumatologen nicht dazu verleiten, diese Substanzen leichtfertig einzusetzen. Eine verantwortungsvolle, den medizinisch-ethischen Leitbildern verpflichtete Verordnungspraxis minimiert das Nebenwirkungsrisiko einer solchen Therapie und letztlich wird damit auch den gesundheitsökonomischen Ansprüchen Genüge getan.

■ Therapiemaßnahmen jenseits von NSAR und TNF-Blockern

Selbst mit exakter Baseline-Therapie und TNF-alpha-Blockade kann nicht bei allen Bechterew-Patienten eine ausreichende Reduktion der Krankheitsaktivität erreicht werden und es müssen nicht pharmakologische Behandlungsstrategien zugezogen werden. Dabei bilden die schon unter der Baseline-Therapie abgehandelten physikalischen und balneologischen Therapien, einschließlich der Stollenbehandlung, ein unverzichtbares adjuvantes Therapieinstrument. Ob durch die konsequente, optimal kombinierte und vor allem in einem möglichst frühen Krankheitsstadium einsetzende konservative Behandlung zukünftig die Wirbelsäulenversteifung und/oder -deformierung bei dieser Erkrankung wird verhindert werden können, ist noch nicht abzusehen. Auch die Auswirkung auf die relativ häufig eintretende entzündliche Destruktion der Hüftgelenke ist noch unklar. Wie schon bei der chronischen Polyarthrit zu beobachten, sollte es aber auch hier zu einem Rückgang von orthopädisch-chirurgischen Interventionsnotwendigkeiten kommen. Da aber manche Verlaufsformen leider trotz optimaler konservativer Therapie in ihrem schicksalhaften Ablauf nicht oder nur wenig zu beeinflussen sind, werden auch in Zukunft orthopädische Interventionen erforderlich sein, sei es in Form des künstlichen Gelenkersatzes, sei es, wenn auch glücklicherweise noch seltener, zur Reduktion des Kyphosewinkels der Wirbelsäule in Form einer Aufrichtungsoperation.

Die intravenöse Radontherapie und auch die Bestrahlung der Wirbelsäule stellen heute keine Therapieoptionen bei MB dar.

■ Relevanz für die Praxis

Fasst man die zur Verfügung stehende Datenlage zusammen, steht zu Beginn einer Behandlung des MB der Einsatz von NSAR bzw. bei deren ungenügenden Wirkung oder Unverträglichkeit die zusätzliche oder alternative Gabe von puren Analgetika, in Kombination mit konsequenten physikalischen, heilgymnastischen und balneologischen Maßnahmen. Im Bedarf ergänzen lokale Glukokortikoidinfiltrationen das Therapieregime. Kann mit diesen Maßnahmen die Krankheitsaktivität, üblicherweise ausgedrückt durch den BASDAI, nicht ausreichend vermindert werden, wird, nach Ausschluss von Kontraindikationen, der Einsatz von TNF-alpha-Blockern empfohlen. Zusätzliche aktive und gegenüber den NSAR therapieresistente extraskelettale Krankheitsmanifestationen, wie Darmentzündungen oder Uveitiden, fließen in die Entscheidung über den Einsatz von Biologika ein.

Literatur:

1. Zochling J, Braun J. Management and treatment of ankylosing spondylitis. *Curr Op Rheum* 2005; 17: 418–25.
2. Miceli-Richard C, Dougados M. NSAIDs in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl 28): 65–6.
3. Wanders A, van der Heijde D, Landewé R, Béhier J-M, Calin A, Olivieri I, Zeidler H, Dougados M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1756–65.
4. Song IH, Sidiropoulos P, Hatemi G, Avouac J, Dougados M on behalf of the 3e Initiative group. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: results of the 3e Initiative in rheumatology involving a broad panel of experts and practicing rheumatologists. Abstract from the EULAR Annual Meeting, Madrid, 2007.
5. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD002822 18254008.
6. Geborek P, Bladström A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, Olsson H, Jacobsson LT. Tumor necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 699–703.
7. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis Jr JC, Dijkmans B, Dougados M, Géher P, Inman RD, Kahn MA, Kvien TK, Leirisalo-Repo M, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stucki G, Sturrock RD, van der Linden S, Wendling S, Böhm H, van Royen BJ, Braun J. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442–52.
8. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD004524.
9. Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B, Thompson P, Currey H. The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulphasalazine over 3 years. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 729–33.
10. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Baneres A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye* 2000; 14: 340–3.
11. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClerc S, Chiu P, Yan A, Skeith KJ, Aaron SL, Homik J, Davis P, Sholter D, Russell AS. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 766–73.
12. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 499–505.
13. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sörensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187–91.
14. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α . *N Engl J Med* 2002; 346: 1349–56.
15. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff M, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136–46.
16. Zochling J, Braun J. Remission in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (Suppl 43): 588–92.
17. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2447–51.
18. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1462–6.
19. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, van der Heijde D, for the ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817–24.
20. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D, for the ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 316–20.
21. Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation. Konsensus-statement der österreichischen Expertenkommission zur Behandlung der ankylosierenden Spondylitis mit Infliximab. *Universum Innere Medizin* 2004; 2: 19.
22. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF α treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1438–44.
23. Stone MA, Inman RD, Wright JG, Maetzel A. Validation exercise of the Ankylosing Spondylitis Assessment Study (ASAS) group response criteria in ankylosing spondylitis patients treated with biologics. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 316–20.
24. Salliot C, Gossec L, Ruyssen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S, Dougados M. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 327–34.
25. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 602–10.
26. Watson KD, Dixon WG, Hyrich KL, Lunt M, Symmons D, Silman AJ, BSRBR. Influence of anti-TNF α therapy and previous malignancy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis: results from the BSR Biologics Register (BSRBR). Abstract from the BSR Annual Meeting, Glasgow, 2006.
27. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1433–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)