

AKTUELLE UND ZUKÜNFTIGE THERAPIEOPTIONEN BEI DER AXIALEN SPONDYLOARTHRITIS

Prof. Dr. med. Denis Poddubnyy

Med. Klinik m.S. Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie
Charité - Universitätsmedizin Berlin

VNR: 2760909011295860015 | Gültigkeit: 05.08.2021 – 05.08.2022

1 EINLEITUNG

Der Begriff axiale Spondyloarthritis (axSpA) umfasst sowohl die nichtröntgenologische Form (nr-axSpA) als auch die röntgenologische Form (r-axSpA), die auch als ankylosierende Spondylitis (AS) oder Morbus Bechterew bekannt ist. Dabei handelt es sich um Erkrankungen des Bewegungsapparates, die ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild aufweisen und für die eine genetische Assoziation mit dem humanen Leukozytenantigen (HLA)-B27 besteht. Die Prävalenz der axSpA liegt in Europa bei etwa 1 %, mit einem Anteil der r-axSpA von ca. 0,5 % [Sieper und Poddubnyy 2017]. Das Krankheitsbild ist vorrangig durch Entzündungen im Achsenskelett, insbesondere in den Sakroiliakalgelenken und Wirbelkörpern, gekennzeichnet. Daneben treten häufig periphere Manifestationen in Form einer Arthritis, Daktylitis und Enthesitis auf [Kiltz und Braun 2019]. Neben muskuloskelettalen Symptomen können bei axSpA-Patienten auch extramuskuloskelettale Manifestationen in Form einer akuten anterioren Uveitis, Psoriasis oder einer chronisch-entzündlichen Darm-erkrankung vorkommen. Darüber hinaus bestehen bei Patienten mit axSpA Komorbiditäten wie Fatigue, Fibromyalgie, Depression und kardiovaskuläre Erkrankungen [Kiltz und Braun 2019].

Die Unterscheidung in eine nr-axSpA oder eine r-axSpA lässt sich auf Grundlage radiologischer Befunde vornehmen [Kiltz und Braun 2019]. Die Terminologie richtet sich danach, ob im Röntgenbild strukturelle Veränderungen der Sakroiliakalgelenke erkennbar sind (r-axSpA) oder nicht

(nr-axSpA). Entsprechend dem aktuellen Kenntnisstand repräsentieren jedoch beide Formen höchstwahrscheinlich verschiedene Ausprägungen desselben Krankheitsbildes [Kiltz und Braun 2019].

Die Therapie richtet sich nach der bestehenden Symptomatik. In der Erstlinie werden bei der axSpA nach internationalen und nationalen Leitlinien [Kiltz und Braun 2019, van der Heijde et al. 2017b] nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) eingesetzt. Ist die Wirkung unzureichend oder bestehen Kontraindikationen, sind Biologika, auch genannt *biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (bDMARDs), wie Tumornekrosefaktor (TNF)- und Interleukin (IL)-17-Inhibitoren, die erste Wahl [Kiltz und Braun 2019]. Trotz hoher Wirksamkeit kann mit den aktuell verfügbaren Therapieoptionen nicht für alle Patienten ein zufriedenstellendes Ansprechen und damit eine nachhaltige Reduktion der Krankheitsaktivität bzw. Krankheitssymptome erreicht werden. Neben bDMARDs rücken daher Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren, die auch als *targeted synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (tsDMARDs) bezeichnet werden, als mögliche zukünftige Therapieoptionen in den Fokus [Maguire et al. 2020].

Ziel der vorliegenden Fortbildung ist es, einen Überblick über das Krankheitsbild der axSpA zu geben und über aktuelle sowie zukünftige Therapieoptionen mit Fokus auf die JAK-Inhibitoren zu informieren.

2 PATHOPHYSIOLOGIE

Die der axSpA zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse sind bislang noch nicht vollständig verstanden. Ausgelöst wird die Erkrankung offenbar durch eine Kombination unterschiedlicher genetischer und umweltbedingter Faktoren. Bei 85 % der SpA-Patienten besteht eine genetische Prädisposition durch das HLA-B27-Gen, jedoch manifestiert sich lediglich bei 5 – 10 % der HLA-B27-Träger eine SpA [Syrbe 2019]. Neben der Assoziation der SpA mit HLA-B27 scheinen auch andere genetische Faktoren beteiligt zu sein, darunter ERAP (*Endoplasmic Reticulum Amino-peptidase*)1/2 und IL23R (Interleukin-23-Rezeptor) [Sieper und Poddubnyy 2020]. Bei einem relativ hohen Anteil der SpA-Patienten liegt eine Darm- (6,8 %) oder Hautbeteiligung (9,3 %) vor [Stolwijk et al. 2015], die mit einer gestörten Darm- bzw. Hautbarriere einhergeht, wodurch eine erhöhte bakterielle Exposition besteht. Entzündungsprozesse und Dysbiosen im Darm spielen daher vermutlich ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese [Sieper und Poddubnyy 2020]. Inwiefern Schädigungen der Darmschleimhaut oder eine mikrobielle Dysbiose die Entwicklung von SpA genau beeinflussen, ist noch ungeklärt und Gegenstand aktueller Forschung [Sieper und Poddubnyy 2020].

Als gesichert gilt die Beteiligung diverser Zytokine (u. a. TNF, IL-17, IL-23, IL-6 und IL-1) an pathophysiologischen Prozessen der SpA [Sieper und Poddubnyy 2020, Torgutalp und Poddubnyy 2019, Veale et al. 2019]. Eine zentrale Rolle für die Pathogenese der axSpA spielt offenbar TNF. So wurde bei Patienten mit r-axSpA für TNF sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene eine

verstärkte Expression in entzündeten Sakroiliakalgelenken nachgewiesen [Braun et al. 1995]. TNF hat sich in klinischen Studien als geeignetes therapeutisches Ziel erwiesen und TNF-Inhibitoren sind mittlerweile in der axSpA-Therapie etabliert [Sieper und Poddubnyy 2020]. Im Fokus der Forschung bei der axSpA-Therapie steht außerdem der IL-23/IL-17-Signalweg, der an der Pathogenese mehrerer chronischer immunologischer Erkrankungen einschließlich der SpA beteiligt ist [Sieper und Poddubnyy 2020, Torgutalp und Poddubnyy 2019]. IL-17 ist ein proinflammatorisches Zytokin, das an der Erhaltung von Oberflächenbarrieren und der anti-infektiösen Immunantwort beteiligt ist und die Freisetzung verschiedener Entzündungsfaktoren und Zytokine steuert, darunter auch TNF [Torgutalp und Poddubnyy 2019]. Die Freisetzung von IL-17 erfolgt meist unter dem Einfluss von IL-23 [Bettelli et al. 2006]. Dieser Prozess kann aber in einigen Geweben offenbar auch unabhängig von IL-23 ablaufen [Noack et al. 2016].

Während IL-17-Inhibitoren sich in klinischen Studien bei axSpA-Patienten als wirksam erwiesen haben und mittlerweile auch therapeutisch eingesetzt werden, scheint sich IL-23 – im Gegensatz zu anderen rheumatischen Erkrankungen wie der Psoriasis-Arthritis – bei der primären axSpA nicht als Therapieziel zu eignen. So zeigten IL-23-Inhibitoren in Studien nur eine geringe Effektivität bei axSpA [Sieper und Poddubnyy 2020]. Hintergrund ist möglicherweise eine von IL-23 unabhängige IL-17-Freisetzung im subchondralen Knochenmark, dem primären Entzündungsort der axSpA [Noack et al. 2016, Sieper und Poddubnyy 2020].

3 KLINISCHE MANIFESTATION DER axSPA

3.1 LEITSYMPTOME UND DIAGNOSTISCHE HINWEISE

Die axSpA ist unabhängig von der radiologischen Ausprägung meist mit einer hohen Krankheitslast verbunden. Leitsymptom ist ein chronischer Rücken-

schmerz, häufig mit entzündlichen Charakteristiken [Kiltz und Braun 2019]. Die Schmerzen treten in der Regel bereits vor dem 45. Lebensjahr erstmalig auf, somit sind vergleichsweise junge Patienten betroffen [Sieper und Poddubnyy 2020]. Kennzeichnend für den entzündlichen Rückenschmerz ist, dass er vorwiegend

in der zweiten Nachthälfte oder am Morgen auftritt, was den Schlaf negativ beeinflussen kann. Typisch ist außerdem eine Schmerzlinderung infolge von Bewegung, jedoch nicht durch Ruhe, sowie eine lange Morgensteifigkeit im Rücken [Poddubnyy et al. 2011b].

Im Krankheitsverlauf kommt es bei vielen Patienten zu einem Verlust der Wirbelsäulenbeweglichkeit – zu Beginn vorrangig bedingt durch die aktiven entzündlichen Veränderungen, später aufgrund von strukturellen Schädigungen (Knochenneubildung [Syndesmophyten]) am Achsenskelett. Dies kann in einer veränderten Körperhaltung und Statik resultieren. Neben der axialen Manifestation treten bei einigen Patienten zusätzlich eine periphere Arthritis, Enthesitis oder Daktylitis auf. Darüber hinaus ist die axSpA nicht selten auch mit extra-muskuloskelettalen (extraartikulären) Symptomen assoziiert. Die häufigsten entsprechenden Manifestationen sind eine Uveitis anterior, Psoriasis sowie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen [Kiltz und Braun 2019].

Nach Schmerzen und Steifigkeit wird Fatigue von den Patienten als häufigstes stark belastendes Symptom genannt [Kiltz und Braun 2019]. Fatigue tritt bei r-axSpA im Vergleich zur gesunden Bevölkerung signifikant häufiger auf [Alkan et al. 2013]. Das Ausmaß steigt mit der Krankheitsaktivität und korreliert mit dem psychischen Wohlbefinden [van Tubergen et al. 2002].

Besteht ein für die axSpA charakteristischer entzündlicher Rückenschmerz, ist die Wahrscheinlichkeit für eine entsprechende Diagnose erhöht und eine Abklärung des Rückenschmerzes durch einen Rheumatologen indiziert. Ein entzündlicher Rückenschmerz allein ist jedoch nicht ausreichend für die Diagnose. Hierzu sind weitere Befunde erforderlich wie weitere SpA-typische Symptome sowie der Nachweis von HLA-B27 und einer Sakroiliitis in der Bildgebung. Die Magnetresonanztomografie (MRT) ermöglicht eine Früherkennung entzündlicher Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken, bevor strukturelle Veränderungen auch im Röntgenbild erkennbar werden. Darüber hinaus deuten auch ein gutes Ansprechen auf NSAR sowie erhöhte Entzündungswerte (erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit [ESR] oder C-reaktives Protein [CRP]) auf die Erkrankung hin [Poddubnyy et al. 2011b].

3.2 SCHMERZSYMPTOMATIK

Als wahrscheinliche Schmerzursache für den bei axSpA typischen, oft tiefsitzenden entzündlichen Rückenschmerz gilt allgemein die Entzündung der betroffenen Sakroiliakalgelenke und Wirbelkörper. Neue Erkenntnisse weisen jedoch auf einen komplexen Zusammenhang zwischen Schmerzen und Entzündungsprozessen hin. So besteht nicht zwingend eine Korrelation zwischen radiologischen Befunden, Schmerz- und Entzündungsausprägung [Bidad et al. 2017]. Vielmehr scheint die Schmerzausprägung multifaktoriellen Einflüssen zu unterliegen [Pathan und Inman 2017]. Neben Entzündungen, fortschreitenden strukturellen Veränderungen (Syndesmophyten, Ankylosen in der Wirbelsäule) und degenerativen Prozessen (z. B. Spondylose, degenerative Bandscheibenveränderungen, Spondylolisthesis) kann auch eine neuronale Beteiligung ursächlich für die Schmerzen sein [Bidad et al. 2017, Ji et al. 2019, Pathan und Inman 2017]. Neuropathische Schmerzen bestehen Studien zufolge bei 16 – 54 % der SpA-Patienten [Kim et al. 2019]. Die Betroffenen weisen eine höhere Schmerz- und Krankheitsaktivität und eine geringere Lebensqualität auf als Patienten ohne diese Symptomatik [Kim et al. 2019]. Zusätzlich wird die Schmerzwahrnehmung auch durch das emotionale Wohlbefinden der Patienten beeinflusst. Dies ist bedeutsam, da viele axSpA-Patienten an Depressionen leiden, wobei die angegebene Prävalenz zwischen 11 und 64 % beträgt [Zhao et al. 2018].

Immer mehr in den Vordergrund der Forschung rücken mittlerweile geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Schmerzwahrnehmung. So berichten Frauen bereits bei gering ausgeprägter struktureller Schädigung und niedriger Entzündungsaktivität (gemessen am ESR- oder CRP-Wert) häufiger von Schmerzen und funktionellen Einschränkungen als Männer [Lee et al. 2007, van der Horst-Bruinsma et al. 2013]. Dies hängt möglicherweise mit einer stärkeren physiologischen Schmerzantwort auf entzündliche Prozesse zusammen [Karshikoff et al. 2015].

Unabhängig vom Geschlecht ist das Immunsystem maßgeblich an der Schmerzverarbeitung beteiligt. Präklinische Studien weisen dabei auf eine Beteiligung der Th1-Zellen bei der Regulation neuropathischer Schmerzen hin [Dralet et al. 2014]. Bei Männern wie bei Frauen mit chronischer Schmerzsymptomatik kann sich infolge einer chronischen Stimulation des Immunsystems, Entzün-

dungsaktivität und neuronaler Schäden die Neuronenaktivität im zentralen Nervensystem verändern [Bidad et al. 2017, Latremoliere und Woolf 2009]. Hierbei kommt es zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Prozessen und dadurch zu einer langfristigen Herabsetzung der Schmerzschwelle. Dies resultiert bei den Betroffenen in einer zentralen Sensitivierung (*Central Sensitization*), einer verstärkten Schmerzwahrnehmung sowie einem Schmerzempfinden unabhängig von akuten Schmerzreizen [Latremoliere und Woolf 2009].

Der Mechanismus der zentralen Sensitivierung spielt bei vielen chronischen Schmerzzuständen wie z. B. der Fibromyalgie und neuropathischen Schmerzen eine zentrale Rolle [Pathan und Inman 2017]. Dies ist bemerkenswert, da bis zu ein Viertel der SpA-Patienten gleichzeitig an einer Fibromyalgie leidet [Mease 2017]. Hierbei treten diffuse chronische Schmerzen auf, die

sowohl durch inflammatorische als auch nichtinflammatorische Prozesse beeinflusst werden [Alunno et al. 2018, Bidad et al. 2017]. Eine Fibromyalgie wirkt sich bei SpA-Patienten negativ auf die Schwere der Erkrankung, den Funktionsstatus, die Lebensqualität [Macfarlane et al. 2017] sowie das Ansprechen auf Biologika aus [Moltó et al. 2018].

Die Schmerzausprägung spielt eine zentrale Rolle bei der Beurteilung des Krankheitszustandes und bei der Behandlung der Patienten [Bidad et al. 2017]. Aufgrund der Komplexität der Schmerzursachen lassen sich nicht alle Schmerzen mit den gleichen Medikamenten behandeln, und es bestehen zum Teil große Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens [Bidad et al. 2017]. So zeigen 20 – 30 % der axSpA-Patienten kein ausreichendes Ansprechen auf eine Therapie mit TNF-Inhibitoren, mehrheitlich aufgrund einer unzureichenden Schmerzlinderung [Danve und Deodhar 2017].

4 THERAPIE DER axSPA

4.1 THERAPIEZIEL

Sowohl Patienten mit nr-axSpA als auch Patienten mit r-axSpA haben einen hohen Leidensdruck: Lebensqualität und Mobilität können durch die Schmerzsymptomatik zunehmend eingeschränkt werden. Bei einem beträchtlichen Anteil der nr-axSpA-Patienten geht die Erkrankung mit der Zeit in eine r-axSpA über [Poddubnyy et al. 2011a, Sieper und van der Heijde 2013]. Durch eine frühe und wirksame anti-entzündliche Therapie lässt sich die Entstehung und das Fortschreiten struktureller Schäden, die insbesondere in der Wirbelsäule funktionell relevant sind, hinauszögern [Poddubnyy und Sieper 2020].

Nach den aktuellen Leitlinien der *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS), der *European League Against Rheumatism* (EULAR), des *American College of Rheumatology* (ACR), der *Spondylitis Association of America* (SAA) und des *Spondyloarthritis Research and Treatment Network* (SPARTAN) basiert die Erstlinienbehandlung aktuell auf NSAR, während

Biologika die zweite Therapielinie bilden (siehe Abschnitt 4.2.3). Eine weitere vielversprechende zukünftige Behandlungsoption könnten analog zu anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zukünftig tsDMARDs, in Form von JAK-Inhibitoren, sein (siehe Abschnitt 5) [Poddubnyy und Sieper 2020].

Die Therapie der axSpA sollte dem *Treat-to-Target*-Prinzip folgen, bei dem zusammen mit dem Patienten Therapieziele vereinbart und regelmäßig überprüft werden. Hierbei wird nach Möglichkeit eine Remission bzw. mindestens eine niedrige Krankheitsaktivität angestrebt [Kiltz und Braun 2019, Smolen et al. 2018, van der Heijde et al. 2017b].

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bzw. Remission werden verschiedene Kriterien und zusammengesetzte Scores herangezogen, die zum Teil verschiedene Aspekte der Erkrankung berücksichtigen.

ASAS-Ansprechkriterien

In Studien werden häufig die ASAS-Kriterien zur Beurtei-

lung der Krankheitsaktivität angewandt. Ein ASAS20-Ansprechen zeigt dabei eine mindestens 20%ige Verbesserung um mindestens eine Einheit (Skala 1 – 10) in mindestens drei Domänen und keine Verschlechterung in der vierten Domäne des ASAS-Score an, der die Parameter physische Funktionsfähigkeit, Schmerzen, Entzündung (Dauer der Morgensteifigkeit) sowie die Eigeneinschätzung des Patienten enthält [Sieper et al. 2009]. Bedingt durch die Verfügbarkeit verbesserter Wirkstoffe und die gesteigerte Ambition, auch ein verbessertes Therapieansprechen nachzuweisen, wird inzwischen zunehmend das ASAS40-Ansprechen (entsprechend einer 40%igen Verbesserung) verwendet.

BASDAI

Der *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) umfasst sechs Parameter und berücksichtigt die vom Patienten bewertete Ausprägung von Rückenschmerzen, Fatigue (Müdigkeit/Erschöpfung), peripheren Gelenkschmerzen und/oder -schwellungen, druckempfindliche Stellen (gemeint sind Enthesitis-Stellen) und die Intensität sowie die Dauer der Morgensteifigkeit. Die Bewertung erfolgt anhand einer visuellen Analogskala (VAS) bzw. einer numerischen Rating-Skala (NRS): 0 (keine) – 10 (sehr schwer) [Zochling 2011].

In klinischen Studien wird häufig die BASDAI50-Rate angegeben, die eine 50%ige Verbesserung des BASDAI anzeigt.

ASDAS

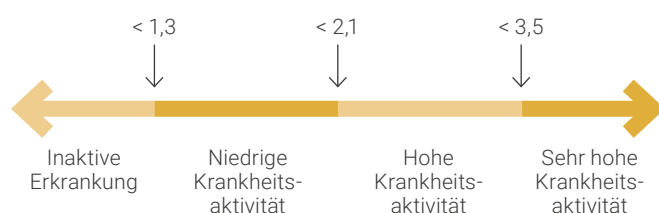
Der *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) setzt sich aus fünf Parametern zusammen, die verschiedene für den Patienten und Arzt relevante Domänen repräsentieren. Dabei wird zusätzlich zu den Einschätzungen des Patienten ein objektives Messkriterium einbezogen. Zur den vom Patienten beurteilten Parametern gehören Rückenschmerzen (BASDAI Frage 2), Morgensteifigkeit (BASDAI Frage 6), periphere Gelenkschmerzen und/oder -schwellungen (BASDAI Frage 3) sowie die allgemeine Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Patienten (Patient Global). Als objektiver Parameter fließt zusätzlich der Wert eines serologischen Entzündungsmarkers, entweder der CRP-Wert oder die ESR, in die Bewertung mit ein [Zochling 2011]. Im Gegensatz zum BASDAI wird bei diesem Score das bei axSpA-Patienten häufige – jedoch unspezifische – Symptom Fatigue nicht berücksichtigt.

In der klinischen Praxis sind für die Beurteilung der Krankheitsaktivität bei axSpA vor allem der BASDAI sowie zunehmend der ASDAS von Bedeutung (Abbildung 1). Im Update der ASAS-EULAR-Empfehlungen 2016 wird der ASDAS zur Beurteilung der Krankheitsaktivität empfohlen [van der Heijde et al. 2017b]. Er ist der relevante *Composite Score* als Maß für das Therapieziel in den *Treat-To-Target*-Empfehlungen [Kiltz et al. 2016, Smolen et al. 2018].

A PARAMETER DES ASDAS-SCORES

- Rückenschmerzen (Frage 2 im BASDAI) [0 – 10]
- Periphere Schmerzen/Schwellungen (Frage 3 im BASDAI) [0 – 10]
- Dauer der Morgensteifigkeit (Frage 6 im BASDAI) [0 – 10]
- Globale Beurteilung durch den Patienten [0 – 10]
- C-reaktives Protein in mg/l **oder** Erythrozytensedimentationsrate mm/h

B KRANKHEITSAKTIVITÄT NACH ASDAS



C TRENNWERTE FÜR EINE VERBESSERUNG BZW. EINE VERSCHLECHTERUNG

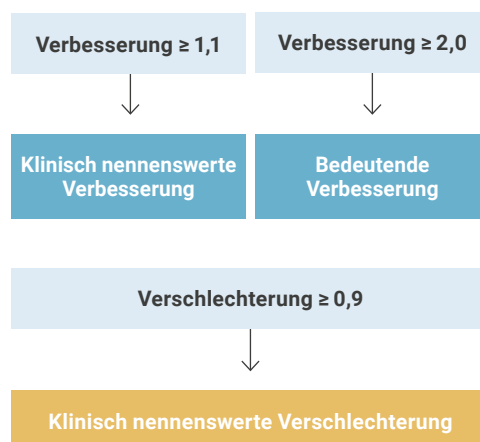


Abbildung 1: Beurteilung der Krankheitsaktivität nach dem *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS). A) Parameter des ASDAS-CRP- bzw. des ASDAS-ESR-Scores. B) Grenzwerte für Krankheitsaktivität und C) Trennwerte für Veränderungen; modifiziert nach [ASDAS 2021].

4.2 THERAPIEOPTIONEN

Die Therapie der axSpA erfordert aufgrund der vielfältigen Symptome häufig eine Kombination aus medikamentöser, physikalischer und seltener auch chirurgischer Therapie [Kiltz und Braun 2020]. Im Folgenden sind die wichtigsten Therapieoptionen mit Fokus auf die medikamentöse Behandlung aufgeführt. Dabei sollte die Behandlungsstrategie auf die Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten und Komorbiditäten berücksichtigt werden.

4.2.1 NICHTPHARMAKOLOGISCHE THERAPIEN

Körperliche Aktivität ist neben der medikamentösen Therapie eine wichtige Säule des axSpA-Behandlungskonzepts. Sie beinhaltet sowohl die Steigerung der Alltagsaktivität als auch sportliche Betätigung und Physiotherapie. Bestandteil der Empfehlungen sind ein kardiorespiratorisches Training, Widerstandsübungen, Dehnungen und Stabilisationsübungen. Hierdurch soll die Bewegungsfähigkeit erhalten und Schmerz reduziert werden. Wichtig ist die regelmäßige Durchführung dieser Maßnahmen [Kiltz und Braun 2019, van der Heijde et al. 2017b]. Neben der körperlichen Aktivität kann sich eine Ergotherapie positiv auf den Krankheitsverlauf und die körperliche Funktionsfähigkeit auswirken, wobei den Patienten Methoden für die Integration in den Alltag an die Hand gegeben werden [Kiltz und Braun 2019].

Weitere Therapieoptionen sind unter anderem die manuelle Therapie, Hyperthermie-, Elektro- und Ultraschalltherapie. Die manuelle Therapie hat zum Ziel, die Wirbelsäulenbeweglichkeit zu verbessern, wobei keine Manipulationen direkt an der Wirbelsäule vorgenommen werden sollten [Kiltz und Braun 2019]. Weiterhin können Wärmeanwendungen und Aquatherapie Steifheit und Schmerzen zumindest kurzfristig mindern [Oosterveld et al. 2009] und möglicherweise auch die Entzündungsaktivität senken [Tanner et al. 2009]. Einige Patienten profitieren auch von Stangerbädern [Gurcay et al. 2008] oder Ultraschallanwendungen [Şilte Karamanlioğlu et al. 2016]. Die Evidenz für diese ergänzenden Therapiemaßnahmen ist jedoch insgesamt gering [Kiltz und Braun 2019].

4.2.2 NICHTSTEROIDALE ANTIRHEUMATIKA (NSAR)

NSAR bilden die Basis der axSpA-Therapie. Ihre Wirksamkeit hinsichtlich Schmerzlinderung sowie Reduktion der Wirbelsäulensteifigkeit und peripheren Gelenksteifigkeit wurde in diversen Studien nachgewiesen [Kiltz und Braun 2019, van der Heijde et al. 2017b]. Randomisierte Studien von NSAR bei r-axSpA weisen auf eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Substanzen hin. Bei der Anwendung sollte jedoch auf die Dosierung und die Halbwertszeiten geachtet werden. Es zeigen sich außerdem individuelle Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens [Kiltz und Braun 2020]. Ob ein NSAR ausreichend wirksam ist, kann nach ein bis zwei Wochen Behandlung mit maximaler Dosierung beurteilt werden [Kiltz und Braun 2020]. Die ASAS-EULAR-Leitlinie empfiehlt vor dem Therapiewechsel auf Biologika die Behandlung mit mindestens zwei NSAR über einen Zeitraum von insgesamt vier Wochen [van der Heijde et al. 2017b]. Inwiefern NSAR einer radiologischen Progression vorbeugen können, ist bislang nicht abschließend geklärt [Kiltz und Braun 2020]. Möglicherweise profitieren insbesondere Patienten mit erhöhtem CRP von einer kontinuierlichen NSAR-Therapie [Kroon et al. 2012].

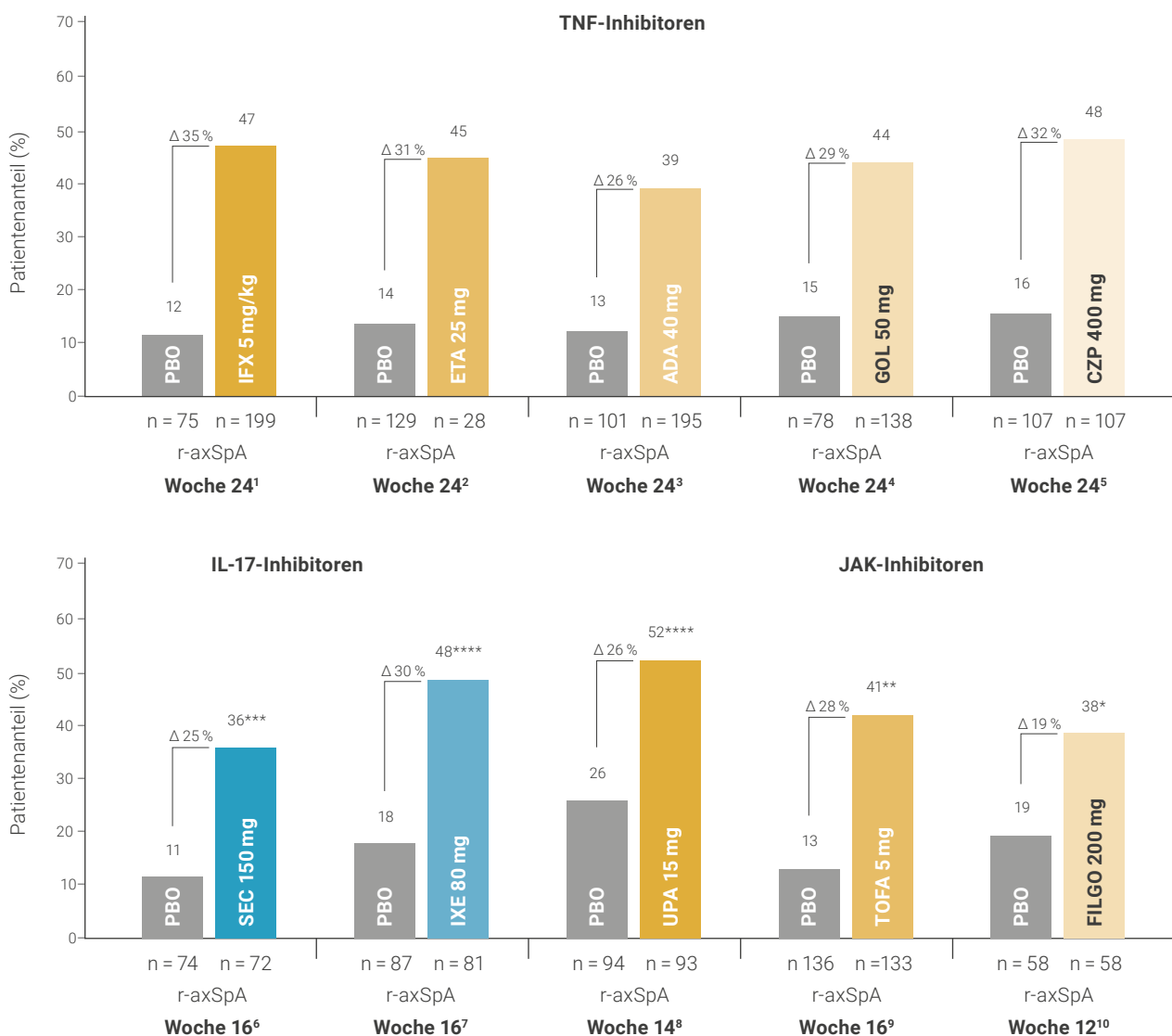
4.2.3 TUMORNEKROSEFAKTOR- UND INTERLEUKIN-17-INHIBITOREN

Falls mit NSAR keine ausreichende Reduktion der Krankheitsaktivität erreicht werden kann oder Kontraindikationen/Unverträglichkeiten gegenüber NSAR bestehen, sollte gemäß den aktuellen Leitlinien eine Behandlung mit Biologika erfolgen [Kiltz und Braun 2019, van der Heijde et al. 2017b]. Die ASAS-EULAR-Leitlinien empfehlen Biologika für Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität (ASDAS > 2,1) und Unwirksamkeit der Erstlinientherapie [van der Heijde et al. 2017b]. Bei Patienten mit nr-axSpA ist zudem der Nachweis von objektiven Entzündungszeichen (erhöhtes CRP und/oder aktive entzündliche Veränderungen in der MRT) für die Initiierung der Biologika-Therapie erforderlich. Für die Behandlung der axSpA sind aktuell aus der Reihe der Biologika die TNF-Inhibitoren Adalimumab,

Certolizumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab sowie die IL-17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab in der Europäischen Union zugelassen. Mit

Ausnahme von Infliximab (Zulassung nur für r-axSpA) gilt die Zulassung sowohl für die r-axSpA als auch für die nr-axSpA.

ÜBERBLICK ASAS40-ANSPRECHEN (verschiedene Studien, kein direkter Vergleich)



*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; ****p < 0,0001

¹van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2005;52:582 – 591; ²Davis JC et al. Ann Rheum Dis 2005; 64;52:1557 – 62; ³van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2006;54:2136 – 2146; ⁴Inman RD et al. Arthritis Rheum 2008;58:3402 – 3412; ⁵Landewe R et al. Ann Rheum Dis 2014;73:39 – 47; ⁶Baeten et al. N Engl J Med 2015;373:2534 – 48; ⁷van der Heijde et al. Lancet 2018;392:2441 – 51; ⁸van der Heijde D, et al. Lancet 2019;394:2108 – 2117; ⁹Deodhar A et al. Ann Rheum Dis 2021; 10.1136/annrheumdis-2020-219601; ¹⁰van der Heijde et al. Lancet 2018; 392: 2378 – 87

Abbildung 2: Übersicht über ASAS40-Antworten von TNF-, IL-17- und JAK-Inhibitoren. Dargestellt sind Daten zum ASAS40-Antworten aus einzelnen Studien mit unterschiedlichen Studienpopulationen und kein Head-to-Head-Vergleich. ADA: Adalimumab; ASAS40: mindestens 40%ige Verbesserung nach den Kriterien der *Assessment of SpondyloArthritis International Society*; CZP: Certolizumab Pegol; ETA: Etanercept; FILGO: Filgotinib; GOL: Golimumab; IFX: Infliximab; IL: Interleukin; IXE: Ixekizumab; JAK: Januskinase; PBO: Placebo; r-axSpA: röntgenologische axiale Spondyloarthritis; SEC: Secukinumab; TNF: Tumornekrosefaktor; TOFA: Tofacitinib; UPA: Upadacitinib.

Die Wirksamkeit von TNF- und IL-17-Inhibitoren bei axSpA wurde in zahlreichen klinischen Studien bestätigt. Langzeittherapien mit TNF- und IL-17-Inhibitoren zeigen eine gute und anhaltende Wirksamkeit (Abbildung 2). In der offenen Verlängerung der ATLAS-Studie konnte unter Adalimumab nach zwei Jahren bei 64,5 % der r-axSpA-Patienten ein ASAS20-Ansprechen sowie bei 50,6 % ein ASAS40-Ansprechen erreicht werden. Weiterhin zeigten 33,5 % eine anhaltende partielle ASAS-Remission [van der Heijde et al. 2009]. Auch die offene Nachbeobachtungsperiode der RAPID-axSpA-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Certolizumab bei axSpA-Patienten evaluierte, lieferte Hinweise auf eine gute langfristige Wirksamkeit. Nach 96 Wochen zeigten noch 62,8 % der Patienten ein ASAS20-Ansprechen, verglichen mit 67,4 % nach 24 Wochen (doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase) und 72 % nach 48 Wochen (dosisblinde Phase) [Sieper et al. 2015]. Das ASAS40-Ansprechen lag nach 96 Wochen bei 50,5 % im Vergleich zu 57,8 % (48 Wochen) bzw. 50,9 % (24 Wochen). Ebenso blieben die Verbesserungen hinsichtlich des ASDAS und BASDAI erhalten und nr-axSpA- sowie r-axSpA-Patienten profitierten gleichermaßen [Sieper et al. 2015].

Die Werte für das ASAS40-Ansprechen bei den IL-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab liegen in einem ähnlichen Bereich wie bei den TNF-Inhibitoren. In einer Auswertung von Langzeitdaten nach 52 Wochen aus der COAST-V-Studie betrug die ASAS40-Ansprechraten bei Patienten, die seit Studienbeginn Ixekizumab im zwei- bzw. vierwöchentlichen Abstand erhalten hatten, 51 bzw. 53 % im Vergleich zu 48 bzw. 52 % nach 16 Wochen [Dougados et al. 2020]. In der MEASURE3-Studie lagen bei r-axSpA-Patienten in einer Auswertung nach 52 Wochen die ASAS40-Ansprechraten unter Secukinumab in der Dosierung 300 mg bei 53,9 % und in der Dosierung von 150 mg bei 40,5 % [Pavelka et al. 2017].

In der Gesamtbetrachtung bewegen sich die ASAS40-Ansprechraten der TNF-Inhibitoren wie auch der Inhibitoren von IL-17 somit in einem Bereich zwischen ca. 40 und 50 %. Bei einem Vergleich der Studien sollte neben Unterschieden in den Patientenpopulationen

sowie Abweichungen in der statistischen Auswertung vor allem berücksichtigt werden, dass die Angaben jeweils Placebo-kontrollierten Studien entnommen wurden und sich nicht auf direkte *Head-to-Head*-Vergleichsuntersuchungen beziehen.

Die ASAS-EULAR-Leitlinien empfehlen TNF- und IL-17-Inhibitoren, wobei in der Praxis aufgrund der bereits vorhandenen mehrjährigen Erfahrung mit TNF-Inhibitoren die Behandlung häufig mit diesen Wirkstoffen begonnen wird [van der Heijde et al. 2017b]. Die Wirksamkeit der Biologika-Therapie sollte gemäß Leitlinien nach etwa zwölf Wochen überprüft werden [Kiltz und Braun 2020, van der Heijde et al. 2017b]. Als ausreichend positives Ansprechen für eine Weiterführung der Therapie gelten eine Verbesserung des BASDAI um ≥ 2 Punkte bzw. des ASDAS um $\geq 1,1$ Punkte [Kiltz und Braun 2019, van der Heijde et al. 2017b].

4.2.4 NEUE THERAPIEOPTIONEN

Viele der bei anderen rheumatischen Erkrankungen wirksamen *conventional synthetic Disease-Modifying Drugs* (csDMARDs; Methotrexat, Leflunomid und Sulfasalazin) zeigen bei der axSpA keine oder nur eine geringe Wirkung, und nicht alle Patienten sprechen auf TNF-/IL-17-Inhibitoren an [van der Heijde et al. 2017b]. Es besteht daher weiterhin ein hoher Bedarf an alternativen Wirkstoffen [van der Heijde et al. 2017a]. In Studien wird aktuell die Wirksamkeit und Sicherheit von JAK-Inhibitoren (tsDMARDs) untersucht, die bei anderen rheumatischen Erkrankungen bereits erfolgreich eingesetzt werden. Die JAK-Inhibitoren Tofacitinib, Filgotinib und Upadacitinib zeigten in klinischen Studien bereits vielversprechende Ergebnisse [van der Heijde et al. 2018, van der Heijde et al. 2017a, van der Heijde et al. 2019], wobei Upadacitinib seit Januar 2021 durch die europäische Zulassungsbehörde für die Behandlung der ankylosierenden Spondylitis (r-axSpA) zugelassen ist. Im folgenden Abschnitt wird der Wirkmechanismus von JAK-Inhibitoren und ihr Potenzial im Bereich der axSpA-Therapie näher beleuchtet.

5 JAK-INHIBITOREN

5.1 DER JAK-STAT-SIGNALWEG

Wie bereits oben beschrieben, sind an der Ätiologie der SpA diverse Umweltfaktoren und genetische Einflüsse beteiligt, die auf komplexe Weise zusammenwirken und eine chronische Entzündungsantwort auslösen, an der sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem beteiligt sind [Veale et al. 2019]. Zahlreiche Studien belegen mittlerweile, dass diversen Zytokinen und Interleukinen im Rahmen der SpA-Pathophysiologie eine zentrale Bedeutung zukommt. Neben bereits genannten Faktoren wie IL-1, IL-6, IL-17, IL-23 und TNF zählen hierzu u. a. auch IL-7, IL-12, IL-15,

IL-18, IL-22 und Interferon- γ [Veale et al. 2019]. Dabei sind nach neueren Erkenntnissen insbesondere die Interleukine der IL-20-Zytokinfamilie an der für die axSpA bedeutsamen Regulation von Entzündungsprozessen im Knochen sowie der Knochenbildung beteiligt. So spielen IL-20, IL-22 und IL-24 zum Beispiel eine Rolle bei der Mineralisation der Osteoblasten und sind mit Veränderungen an der Lendenwirbelsäule im Rahmen einer Spondyloarthritis assoziiert (Abbildung 3). Bemerkenswert ist, dass einige der Zytokine offensichtlich nicht nur das Entzündungsgeschehen beeinflussen, sondern auch maßgeblich an der Schmerzentstehung beteiligt sind [Pathan und Inman 2017].

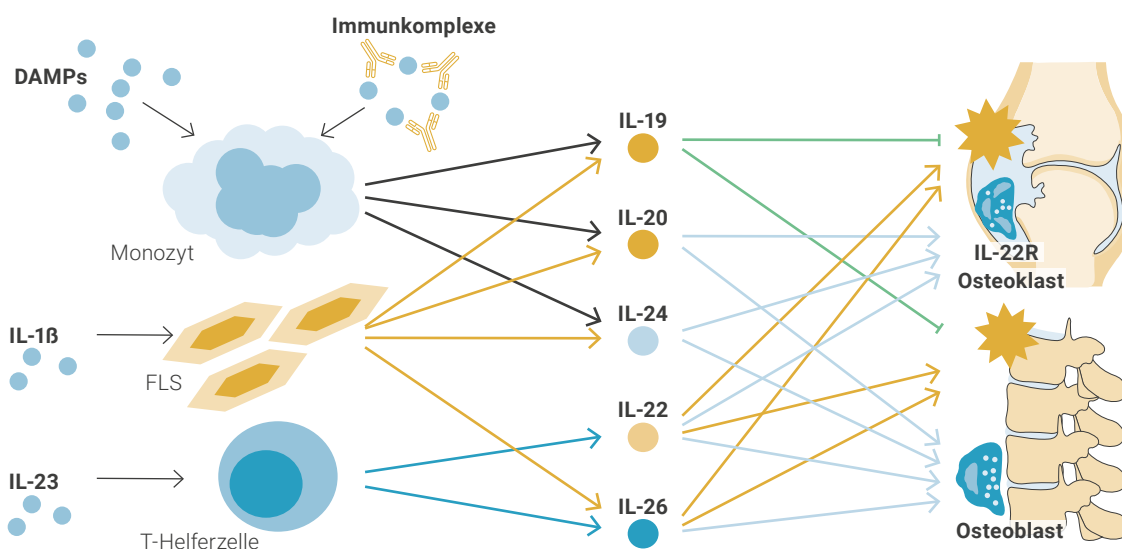


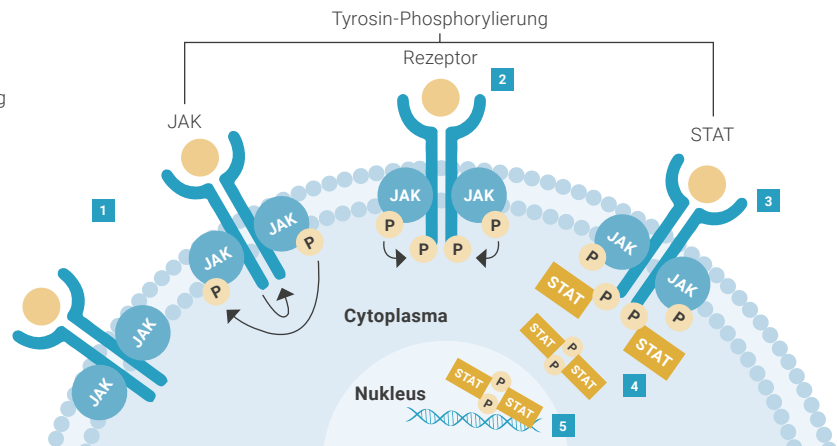
Abbildung 3: Rolle der IL-20-Zytokinfamilie bei Spondyloarthritis hinsichtlich Entzündungsaktivität (Sterne) und Aktivierung (Pfeile mit Spitze) bzw. Inhibition (Pfeile ohne Spitze); modifiziert nach [Kragstrup et al. 2018]. DAMPs: *Damage-Associated Molecular Patterns*; FLS: *Fibroblast-Like Synoviocyte*; IL: Interleukin

Die Signalweiterleitung der meisten dieser Zytokine erfolgt über den JAK-STAT(*Signal Transducers and Activators of Transcription*)-Signalweg, der durch die intrazellulären Tyrosinkinasen JAK1, JAK2, JAK3 und die Tyrosinkinase 2 (TYK2) vermittelt wird (Abbildung 4). Dabei induziert die Bindung eines Zytokins an seinen Rezeptor dessen Dimerisierung und löst eine Phosphorylierungskaskade aus, bei der zunächst die rezeptor-assoziierten JAK und in Folge STATs aktiviert werden,

welche die Transkription diverser Gene – darunter auch Zytokingene – regulieren [Ghoreschi et al. 2009, Veale et al. 2019]. Durch verschiedene Kombinationen aus JAK- und Rezeptordimeren werden diverse Signalwege aktiviert, die zentral für die Entzündungsantwort, aber vereinzelt auch für die Regulation der zellulären Normalfunktion, d. h. für homöostatische Prozesse wie beispielsweise die Hämatopoese relevant sind [Clark et al. 2014].

A

1. Bindung eines Liganden (Zytokin) induziert Rezeptordimerisierung und Kreuzphosphorylierung der rezeptorassoziierten JAKs.
2. Aktivierte JAKs phosphorylieren den Rezeptor.
3. STAT-Proteine binden an den phosphorylierten Rezeptor und werden durch die aktivierten JAKs phosphoryliert.
4. Phosphorylierte STATs dissoziieren vom Rezeptor und dimerisieren.
5. STAT-Dimer dient im Zellkern als Transkriptionsfaktor, u. a. für inflammatorische Zytokine.



B

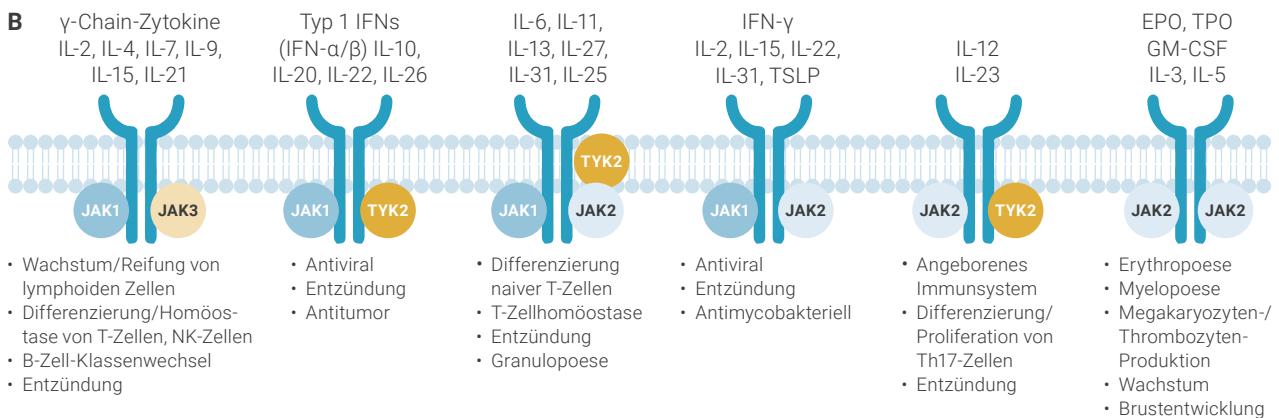


Abbildung 4: Der JAK/STAT-Signalweg. A) Ablauf der Signalübertragung von Zytokinrezeptoren via JAK/STAT. B) Biologische Funktionen von JAK/STAT-Signalwegen; modifiziert nach [Clark et al. 2014, Kragstrup et al. 2018]. EPO: Erythropoietin; GM-CSF: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor; IFN: Interferon; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; NK-Zellen: natürliche Killerzellen; STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription; Th: T-helper; TPO: Thrombopoietin; TYK: Tyrosinkinase

Die bisher etablierten Therapieansätze mittels TNF- und IL-17-Inhibitoren basieren auf der Hemmung ausgewählter pathophysiologisch relevanter Zytokine, wobei der Weiterleitungsprozess hieran gebundener entzündungsvermittelnder Signale unterbrochen wird. Mit den bisher verfügbaren Biologika werden daher nur einzelne Zytokine adressiert und deren nachgeschaltete Signalwege gehemmt. Vor dem Hintergrund der vergleichsweise großen Zahl von Zytokinen erfolgt die Weiterleitung der entsprechenden Signale durch die Kombination aus vier Isotypen von Januskinasen (JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2), die innerhalb des Weiterleitungsprozesses die Funktion zentraler Schalter wahrnehmen. Ein vielversprechender alternativer Therapieansatz ist es daher, den Signalweg auf Ebene der JAK zu inhibieren und dadurch gleich mehrere inflammatorische (und potenziell schmerzauslösende) Prozesse gleichzeitig zu hemmen. Mithilfe moderner

Methoden wie z. B. dem *Molecular Modeling* wurden mittlerweile eine Reihe von Inhibitoren (sog. *Small Molecules*) entwickelt, die auf verschiedene JAK-Isotypen reversibel und zum Teil selektiv hemmend wirken [Friedman et al. 2015, Gadina et al. 2017, Schwartz et al. 2017].

Während einige an der SpA-Pathogenese beteiligte Zytokine einer direkten Hemmung durch JAK-Inhibitoren unterliegen (z. B. IL-23 und IL-6), werden andere indirekt gehemmt (z. B. IL-17), da sie auf der Genexpressionsebene durch Zytokine reguliert werden, die direkt durch JAK-Inhibitoren adressiert werden (Abbildung 5) [Veale et al. 2019].

Inhibitoren der JAK gelten aufgrund ihres Wirkprinzips als vielversprechende zukünftige Therapieoption und besitzen das Potenzial sowohl Entzündungsprozesse

als auch Schmerzen bei Patienten zu reduzieren, die auf eine Biologika-Therapie nicht ausreichend ansprechen. Aktuell werden die JAK-Inhibitoren Tofacitinib, Filgotinib und Upadacitinib in klinischen Studien mit axSpA-Patienten untersucht. Neben Tofacitinib, das zur

Behandlung der Psoriasis-Arthritis eingesetzt werden kann, steht seit kurzem Upadacitinib zur Behandlung sowohl der Psoriasis-Arthritis wie auch der r-axSpA zur Verfügung. Im Folgenden wird ein Überblick über zentrale Studienergebnisse gegeben.

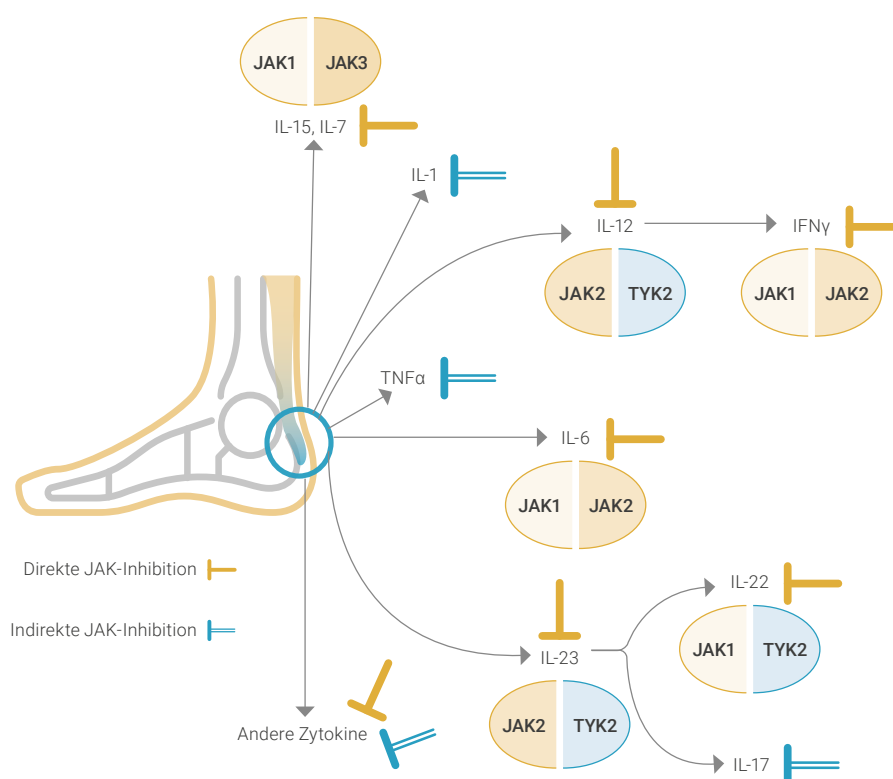


Abbildung 5: Direkte und indirekte Regulation von Zytokinen mittels JAK; modifiziert nach [Veale et al. 2019]. IL: Interleukin; JAK: Januskinase

5.2 STUDIENERGEBNISSE

Tofacitinib

Der JAK-Inhibitor Tofacitinib wirkt in erster Linie hemmend auf JAK1, JAK2 und JAK3 sowie in geringerem Maße auf TYK2. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie bei erwachsenen Patienten mit r-axSpA untersucht [Deodhar et al. 2021]. Etwa 77 % der Patienten waren bDMARD-naiv und etwa 23 % hatten zuvor eine Behandlung mit einem oder mehreren TNF-Inhibitoren erhalten. Tofacitinib wurde in der Dosierung 5 mg 2 x täglich vs. Placebo über einen Zeitraum von 16 Wochen untersucht. Nach 16 Wochen erhielten alle Patienten Tofacitinib (*Open-label*) bis Woche 48. Der primäre Endpunkt der Studie war das ASAS20-Ansprechen nach 16 Wochen.

Nach 16 Wochen zeigten signifikant ($p < 0,0001$) mehr Patienten unter Tofacitinib ein ASAS20-Ansprechen als unter Placebo (56,4 vs. 29,4 %). Auch hinsichtlich des ASAS40-Ansprechens war Tofacitinib signifikant überlegen (40,6 vs. 12,5 %; $p < 0,0001$) (Abbildung 2). Signifikante Verbesserungen wurden beim ASAS20-Ansprechen bereits nach zwei Wochen, beim ASAS40-Ansprechen nach vier Wochen erreicht. Darüber hinaus zeigten sich auch signifikante Verbesserungen in Bezug auf weitere Kriterien wie dem ASDAS (CRP) und der Lebensqualität der Patienten. Nach 48 Wochen lag das ASAS40-Ansprechen bei den Patienten unter durchgängiger Tofacitinib-Therapie bei 50 % im Vergleich zu 45 % bei den Studienteilnehmern, die während der ersten 16 Wochen ein Placebo erhalten hatten.

Filgotinib

Filgotinib, ein für JAK1 selektiver Inhibitor, wurde in der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie TORTUGA untersucht. Dabei wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Filgotinib in der Dosierung 200 mg bei erwachsenen Patienten mit aktiver r-axSpA evaluiert [van der Heijde et al. 2018]. 7 % der Studienteilnehmer im Filgotinib-Arm und 12 % der Studienteilnehmer im Placebo-Arm hatten zuvor einen TNF-Inhibitor erhalten. Die Patienten wurden mit Filgotinib 200 mg 1 x täglich bzw. einem Placebo über einen Zeitraum von zwölf Wochen behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des ASDAS zu Woche 12.

Die mittlere Änderung des ASDAS nach zwölf Wochen im Vergleich zu Studienbeginn betrug $-1,47 (\pm 1,04)$ im Filgotinib-Arm und $-0,57 (\pm 0,82)$ im Placebo-Arm, mit einem Unterschied der Least-Square-Mittelwerte von $-0,85$ (95%-Konfidenzintervall [KI]: $-1,17$ bis $-0,53$; $p < 0,0001$). Bereits nach der ersten Woche zeigte sich eine signifikante Verbesserung des ASDAS unter Filgotinib, wobei sich die Werte bei 33 % der Filgotinib-Patienten, aber nur bei 2 % der Patienten unter Placebo verringerten. Eine klinisch nennenswerte Verbesserung des ASDAS wurde in Woche 12 bei 66 % der Filgotinib-Patienten und bei 26 % der Patienten im Placebo-Arm erreicht ($p < 0,0001$). Zu Woche 12 zeigten darüber hinaus 76 % der Filgotinib-Patienten gegenüber 40 % der Placebo-Kontrollgruppe ein ASAS20-Ansprechen ($p < 0,0001$) und 38 bzw. 19 % ein ASAS40-Ansprechen ($p = 0,019$) (Abbildung 2).

Trotz dieser zunächst positiven Studienergebnisse wurden die Studien zu Filgotinib für die Indikation axSpA (ebenso wie für Psoriasis-Arthritis und nicht-infektiöse Uveitis) aktuell gestoppt. Hintergrund ist die gescheiterte Zulassung von Filgotinib für die Indikation RA in den USA [PM 2020].

Upadacitinib

Der JAK-Inhibitor Upadacitinib hemmt bevorzugt JAK1- und JAK1/3-Signalwege. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib wurde in der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-II/III-Studie SELECT AXIS-1 bei bDMARD-naiven Patienten mit r-axSpA evaluiert [van der Heijde et al. 2019]. In die Studie eingeschlossen

wurden Patienten, die entweder ein ungenügendes Ansprechen auf mindestens zwei NSAR zeigten oder bei denen eine Unverträglichkeit bestand bzw. Kontraindikationen gegenüber NSAR vorlagen. Verglichen wurde Upadacitinib in der Dosierung von 15 mg 1 x täglich gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 14 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war das ASAS40-Ansprechen zu Woche 14.

Nach 14 Wochen zeigten signifikant mehr Patienten ein ASAS40-Ansprechen ($p = 0,0003$) unter Upadacitinib (52 %) als unter Placebo (26 %) (Abbildung 2). Ein signifikanter Unterschied bezüglich des ASAS40-Ansprechens sowie der mittleren Änderungen der einzelnen Domänen bestand bereits nach zwei Wochen und hielt über 14 Wochen an. Auch hinsichtlich weiterer Bewertungsparameter, darunter ASDAS, BASDAI50, partieller ASAS-Remission sowie *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), schnitt Upadacitinib auf der Basis der multiplizitätskontrollierten Analyse signifikant besser ab als Placebo. So zeigten 45 % der Patienten im Upadacitinib-Arm ein BASDAI50-Ansprechen und 23 % der Patienten im Placebo-Arm. Weiterhin erreichten deutlich mehr Patienten mit Upadacitinib als mit Placebo eine partielle ASAS-Remission (19 vs. 1 %).

An die 14-wöchige Studienperiode von SELECT-AXIS 1 schloss sich eine 90-wöchige offene Beobachtungsperiode an, um Daten zur langfristigen Wirksamkeit von Upadacitinib zu erhalten. Hierbei wurden u. a. das ASAS20- und ASAS40-Ansprechen, die partielle ASAS-Remission, der BASDAI50 und der ASDAS evaluiert. Eine Interimsanalyse nach 64 Wochen zeigte, dass die Wirksamkeit von Upadacitinib bis Woche 64 anhielt: 72 % (61 – 80 %) der Patienten unter Upadacitinib erreichten ein ASAS40-Ansprechen nach NRI(Non-Responder Imputation)-Analyse. Darüber hinaus erreichten Patienten, die nach Woche 14 von Placebo zu Upadacitinib wechselten, mit 70 % ein ähnlich schnelles und ausgeprägtes ASAS40-Ansprechen wie die bereits zu Studienbeginn auf Upadacitinib randomisierten Patienten [Deodhar et al. 2020].

Upadacitinib scheint somit gemessen an den ASAS40-Ergebnissen eine mindestens ebenso gute langfristige Wirksamkeit zu besitzen wie die aktuell in der Therapie eingesetzten Biologika (Abbildung 2).

5.3 SICHERHEIT VON JAK-INHIBITOREN

Aufgrund von Modifikationen in der Molekülstruktur unterscheiden sich die JAK-Inhibitoren teilweise in ihren pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften. In der klinischen Anwendung zeigen sich Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede im Nebenwirkungsprofil. Die Sicherheitsdaten für die JAK-Inhibitoren bei der axSpA stimmen mit denen anderer Indikationen (am meisten Daten liegen für die rheumatoide Arthritis vor) weitgehend überein. Die JAK-Inhibitoren weisen demnach insgesamt ein gutes Sicherheitsprofil auf, das vergleichbar mit dem von Biologika ist. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von JAK-Inhibitoren zählen gastrointestinale Beschwerden, Infektionen (insbesondere mit dem Herpes-Zoster-Virus¹), Zytopenien, erhöhte Cholesterinwerte und ein (in der Regel reversibler) Transaminase-Anstieg. Darüber hinaus wird ein potenziell erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, das im Zusammenhang mit Veränderungen des Lipidspiegels stehen könnte, für einzelne JAK-Inhibitoren diskutiert [Fragoulis et al. 2019].

Unter Tofacitinib traten im Rahmen der oben beschriebenen Phase-III-Studie [Deodhar et al. 2021] am häufigsten Infektionen der oberen Atemwege und eine Nasopharyngitis auf. Jeweils bei drei Patienten wurden unter Tofacitinib Leberfunktionsstörungen bzw. Herpes-Zoster-Infektionen festgestellt. Es kam jedoch zu keinen thromboembolischen Ereignissen, Malignitäten, gastrointestinalen Perforationen oder Todesfällen.

Unter Filgotinib wurden in der TORTUGA-Studie bei 12 % der Patienten Infektionen festgestellt, darunter ein Fall von schwerer Lungenentzündung bei einer Patientin mit zusätzlichen Risikofaktoren [van der Heijde et al. 2018]. Außerdem trat bei einem Patienten (mit Faktor-V-Leiden-Mutation) eine nicht schwerwiegende tiefe Venenthrombose auf. In Übereinstimmung mit anderen Filgotinib-Studien kam es darüber hinaus bei einigen Patienten zu einer Erhöhung der Hämoglobin- und Kreatinkinase-Konzentration und zu einem Absinken der Thrombozytenzahl und des *Low Density Lipoprotein* (LDL)/*High Density Lipoprotein* (HDL)-Verhältnisses.

Auch in der Studie SELECT AXIS 1 traten unter Upadacitinib im Vergleich zu entsprechenden Studien in anderen Indikationen keine neuen Sicherheitssignale auf. In der Interimsanalyse nach einem Beobachtungszeitraum von 64 Wochen wurden keine schwerwiegenden Infektionen, keine aktive Tuberkulose, keine venösen thromboembolischen Ereignisse, keine kardiovaskulären Ereignisse, keine gastrointestinalen Perforationen, keine chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, keine Nierenfunktionsstörungen und kein Todesfall beobachtet [Deodhar et al. 2020].

6 FAZIT

Die axSpA ist in erster Linie durch klinische Manifestationen in den Sakroiliakalgelenken und der Wirbelsäule charakterisiert. Darüber hinaus können auch periphere Symptome in Form einer Arthritis, Daktylitis oder Enthesitis auftreten. Häufige extra-muskuloskelettale Manifestationen sind die Uveitis anterior, Psoriasis oder eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung. Die Leitsymptome der axSpA sind chronischer Rückenschmerz mit entzündlichen Merkmalen. Die mit der Erkrankung verbundene Schmerzsymptomatik stellt eine hohe Belastung für die Patienten dar und wirkt sich negativ auf die Lebensqualität aus. Nicht bei allen Betroffenen sind die aktuell für die Erst- oder Zweitlinientherapie

zugelassenen NSAR und Biologika gleichermaßen wirksam. Ein beträchtlicher Teil der Patienten spricht nicht oder nicht ausreichend auf diese Medikamente an. Es besteht daher ein bislang ungedeckter Bedarf an zusätzlichen Therapieoptionen. Als vielversprechend gelten JAK-Inhibitoren, die sich in ihrem Wirkmechanismus von den Biologika unterscheiden. So besitzen sie bedingt durch ihr Multizytokin-orientiertes Wirkprinzip das Potenzial, gleich mehrere an Entzündungs- und Schmerzprozessen beteiligte Signalwege gleichzeitig zu beeinflussen, wobei erste Langzeitergebnisse auf eine gute und nachhaltige klinische Wirksamkeit in der Therapie der axSpA hinweisen.

¹In der Regel mit mildem Verlauf und dermatombezogen

7 LITERATUR

- Alkan** BM, Fidan F, Erten Ş, et al. Fatigue and correlation with disease-specific variables, spinal mobility measures, and health-related quality of life in ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol* 2013;23(6):1101 – 7
- Alunno** A, Carubbi F, Stones S, et al. The impact of fibromyalgia in spondyloarthritis: from classification criteria to outcome measures. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:290
- ASDAS**. Slide-Library der Assessment of SpondyloArthritis international Society 2021. <http://slides.asas-group.org/app/slides/search?q=ASDAS&submit=&abgerufen+am:06.05.2021>
- Bettelli** E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;441(7090):235 – 8
- Bidad** K, Gracey E, Hemington KS, et al. Pain in ankylosing spondylitis: a neuro-immune collaboration. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(7):410 – 20
- Braun** J, Bollow M, Neure L, et al. 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(4):499 – 505
- Clark** JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem* 2014;57(12):5023 – 38
- Danve** A, Deodhar A. Treat to target in axial spondyloarthritis: what are the issues? *Curr Rheumatol Rep* 2017;19(5):22
- Deodhar** A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2021; 10.1136/annrheumdis-2020-219601:annrheumdis-2020-219601
- Deodhar** A, van der Heijde D, Sieper J, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study with open-label extension. *ACR Convergence 2020, Abstract Number: 2023 2020*
- Dougados** M, Wei JC, Landewé R, 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):176 – 85
- Dralet** K, Maddala S, Slaiby A, et al. Phenotypic identification of spinal cord-infiltrating CD4(+) T lymphocytes in a murine model of neuropathic pain. *J Pain Relief* 2014;Suppl 3:003
- Fragoulis** GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Suppl 1):i43 – i54
- Friedman** M, Frank KE, Aguirre A, et al. Structure activity optimization of 6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazines as Jak1 kinase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2015;25(20):4399 – 404
- Gadina** M, Gazaniga N, Vian L, et al. Small molecules to the rescue: inhibition of cytokine signaling in immune-mediated diseases. *J Autoimmun* 2017;85:20 – 31
- Ghoreschi** K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009;228(1):273 – 87
- Gurcay** E, Yuzer S, Eksioğlu E, et al. Stanger bath therapy for ankylosing spondylitis: illusion or reality? *Clin Rheumatol* 2008;27(7):913 – 7
- Ji** Y, He Y, Nian X, et al. Inflammatory or neuropathic pain: characteristics and their relationships with disease activity and functional status in axial spondyloarthritis patients. *Pain Med* 2019;20(5):882 – 8
- Karshikoff** B, Lekander M, Soop A, et al. Modality and sex differences in pain sensitivity during human endotoxemia. *Brain Behav Immun* 2015;46:35 – 43
- Kiltz** U, Braun J. S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen. 2019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/060-003.html>, abgerufen am: 27.10.2020
- Kiltz** U, Braun J. Aktuelle Therapie der axialen Spondyloarthritis. *Z Rheumatol* 2020;79(1):13 – 22
- Kiltz** U, Sieper J, Backhaus M, et al. „Treat-to-target (T2T)“ Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit Spondyloarthritis – Übersetzung ins Deutsche. *Z Rheumatol* 2016;75(9):903 – 9
- Kim** TW, Son SM, Lee JS. Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Z Rheumatol* 2019
- Kragstrup** TW, Andersen T, Heftdal LD, et al. The IL-20 cytokine family in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Front Immunol* 2018;9:2226
- Kroon** F, Landewé R, Dougados M, et al. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(10):1623 – 9
- Latremoliere** A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10(9):895 – 926
- Lee** W, Reveille JD, Davis JC, Jr., et al. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2007;66(5):633 – 8
- Macfarlane** GJ, Barnish MS, Pathan E, et al. Co-occurrence and characteristics of patients with axial spondyloarthritis who meet criteria for fibromyalgia: results from a UK national register. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(11):2144 – 50
- Maguire** S, Sengupta R, O'Shea F. The future of axial spondyloarthritis treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 2020;46(2):357 – 65
- Mease** PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29(4):304 – 10
- Moltó** A, Etcheto A, Gossec L, et al. Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(4):533 – 40
- Noack** M, Ndongo-Thiam N, Miossec P. Role of podoplanin in the high interleukin-17A secretion resulting from interactions between activated lymphocytes and psoriatic skin-derived mesenchymal cells. *Clin Exp Immunol* 2016;186(1):64 – 74
- Oosterveld** FG, Rasker JJ, Floors M, et al. Infrared sauna in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. A pilot study showing good tolerance, short-term improvement of pain and stiffness, and a trend towards long-term beneficial effects. *Clin Rheumatol* 2009;28(1):29 – 34
- Pathan** EMI, Inman RD. Pain in spondyloarthritis: a neuro-immune interaction. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31(6):830 – 45
- Pavelka** K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):285
- PM**. Pressemitteilung GILEAD vom 15. Dezember. 2020. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/12/gilead-and-galapagos-announce-new-commercialization-and-development-agreement-for-jyseleca-filgotinib>, abgerufen am: 26.04.2021
- Poddubnyy** D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011a;70(8):1369 – 74
- Poddubnyy** D, Rudwaleit M, Sieper J. Chronischer Rückenschmerz – wann an entzündlich-rheumatische Ursachen denken? *Z Allgemeinmed* 2011b;Ausgabe 07/08

- Poddubnyy D, Sieper J.** Treatment of axial spondyloarthritis: what does the future hold? *Curr Rheumatol Rep* 2020;22(9):47
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al.** JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16(12):843 – 62
- Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, et al.** Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. *Arthritis Rheum* 2015;67(3):668 – 77
- Sieper J, Poddubnyy D.** Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017;390(10089):73 – 84
- Sieper J, Poddubnyy D.** Pathogenese der Spondyloarthritiden. *Z Rheumatol* 2020;79:5 – 12
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al.** The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68 Suppl 2:ii1–44
- Sieper J, van der Heijde D.** Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis & Rheumatism* 2013;65(3):543 – 51
- Şilte Karamanlioğlu D, Aktas I, Ozkan FU, et al.** Effectiveness of ultrasound treatment applied with exercise therapy on patients with ankylosing spondylitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Rheumatol Int* 2016;36(5):653 – 61
- Smolen JS, Schöls M, Braun J, 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):3 – 17
- Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, et al.** Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(1):65 – 73
- Syrbe U.** Neues zur Pathophysiologie der Spondyloarthritis. *Aktuelle Rheumatol* 2019;44(05):315 – 20
- Tarner IH, Müller-Ladner U, Uhlemann C, et al.** The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1beta, and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2009;28(4):397 – 402
- Torgutalp M, Poddubnyy D.** IL-17 inhibition in axial spondyloarthritis: current and future perspectives. *Expert Opin Biol Ther* 2019;19(7):631 – 41
- van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al.** Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2018;392(10162):2378 – 87
- van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al.** Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017a;76(8):1340 – 7
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al.** 2016 update of the ASAS-EU-LAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017b;76(6):978 – 91
- van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, et al.** Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):922 – 9
- van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, 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):2108 – 17
- van der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, et al.** Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis* 2013;72(7):1221 – 4
- van Tubergen A, Coenen J, Landewé R, et al.** Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a psychometric analysis. *Arthritis Rheum* 2002;47(1):8 – 16
- Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, et al.** The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(2):197 – 205
- Zhao S, Thong D, Miller N, et al.** The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):140
- Zochling J.** Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63 Suppl 11:S47 – 58

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Wie hoch ist die **Prävalenz** der axialen Spondyl-
oarthritis (axSpA) in Europa?
 - A) Etwa 0,3 %
 - B) Etwa 1 %
 - C) Etwa 5 %
 - D) Etwa 7 %
 - E) Etwa 10 %
2. Was zählt **nicht** zu den häufigen Komorbiditäten
bei axSpA?
 - A) Fatigue
 - B) Fibromyalgie
 - C) Depression
 - D) Kardiovaskuläre Erkrankungen
 - E) Migräne
3. Bei 85 % der axSpA-Patienten besteht eine **gene-
tische Assoziation** mit dem ...
 - A) ... *Human Leukocyte Antigen*(HLA)-B27-Gen.
 - B) ... *Endoplasmic Reticulum Aminopepti-
dase-1*(ERAP1)-Gen.
 - C) ... Interleukin-23 Rezeptor(IL23R)-Gen.
 - D) ... *Shared Epitope*.
 - E) ... *Human Leukocyte Antigen*(HLA)-B38-Gen.
4. Welche der im Folgenden genannten zählt **nicht**
zu den typischen klinischen Manifestationen einer
axSpA?
 - A) Akute anteriore Uveitis
 - B) Psoriasis
 - C) Periphere Arthritis
 - D) Daktylitis
 - E) Periodontitis
5. Welche Aussage zur Schmerzsymptomatik bei
axSpA-Patienten ist **korrekt**?
 - A) Es besteht eine eindeutige Korrelation zwischen
Schmerzen und Entzündungsprozessen.
 - B) Die Schmerzsymptomatik unterliegt multifakto-
riellen Einflüssen, darunter Entzündungen, dege-
nerativen Prozessen und neuronaler Beteiligung.
 - C) Das emotionale Wohlbefinden zeigt keinen Ein-
fluss auf die Schmerzwahrnehmung.
 - D) Männer berichten bei gering ausgeprägter struk-
tureller Schädigung und niedriger Entzündungs-
aktivität häufiger von Schmerzen als Frauen.
 - E) Das Immunsystem spielt bei der Schmerzver-
arbeitung keine Rolle.
6. Aus **wie vielen Parametern** setzt sich der *Anky-
losing Spondylitis Disease Activity*(ASDAS)-Score
zusammen?
 - A) Aus drei Parametern
 - B) Aus vier Parametern
 - C) Aus fünf Parametern
 - D) Aus sechs Parametern
 - E) Aus sieben Parametern
7. Welcher Wirkstoff stellt **keine wirksame medika-
mentöse Therapieoption** bei axSpA dar?
 - A) Adalimumab
 - B) Etanercept
 - C) Secukinumab
 - D) Methotrexat
 - E) Upadacitinib

8. Welche Aussage zur Rolle von Zytokinen im Rahmen der axSpA-Pathophysiologie ist falsch?

- A)** Zytokine spielen eine zentrale Rolle bei der ax-SpA-Pathophysiologie.
- B)** Speziell die IL-20-Zytokinfamilie ist bedeutsam für die Regulation von Entzündungsprozessen im Knochen.
- C)** Zytokine sind nicht an der Schmerzentstehung beteiligt.
- D)** Viele Zytokine übertragen Signale mittels JAK.
- E)** Derzeit zur Behandlung der axSpA eingesetzte Biologika richten sich gezielt gegen einzelne Zytokine.

9. Welche Aussage über JAK-Inhibitoren trifft zu?

- A)** Durch JAK-Inhibitoren lassen sich mehrere inflammatorische Signalwege der axSpA gleichzeitig hemmen.
- B)** JAK-Inhibitoren hemmen alle JAK-Isotypen gleichermaßen und irreversibel.
- C)** Zytokin-Signalwege unterliegen ausschließlich einer direkten Hemmung durch JAK-Inhibitoren.
- D)** Für die Behandlung der axSpA sind die JAK-Inhibitoren Tofacitinib, Filgotinib und Upadacitinib zugelassen.
- E)** JAK-Inhibitoren sind nur bei Patienten wirksam, die auf Biologika ansprechen.

10. Welche Aussage zu den Studienergebnissen zu JAK-Inhibitoren ist falsch?

- A)** Unter Tofacitinib zeigten in einer Phase-III-Studie nach 16 Wochen signifikant mehr Patienten ein ASAS40-Ansprechen gegenüber Placebo (ca. 41 vs. ca. 13 %).
- B)** Hinsichtlich der Lebensqualität besteht bei Patienten unter Tofacitinib-Therapie keine signifikante Verbesserung.
- C)** Unter Filgotinib erreichten in der TORTUGA-Studie nach zwölf Wochen mehr Patienten eine klinisch nennenswerte Verbesserung des ASDAS als bei Placebo (66 vs. 26 %).
- D)** Unter Upadacitinib zeigten in der SELECT-AXIS-1-Studie nach 14 Wochen signifikant mehr Patienten ein ASAS40-Ansprechen als unter Placebo (52 vs. 26 %).
- E)** Patienten der SELECT-AXIS-1-Studie, die nach 14 Wochen von Placebo auf Upadacitinib wechselten, erreichten nach 64 Wochen ein vergleichbar hohes ASAS40-Ansprechen wie Patienten mit durchgängiger Upadacitinib-Therapie.

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Denis Poddubnyy

Med. Klinik m.S. Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie
Charité - Universitätsmedizin Berlin

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Forschungsförderung durch: AbbVie, MSD, Novartis, Pfizer

Beratertätigkeit für: AbbVie, Biocad, Gilead, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Samsung Bioepis, UCB

Referententätigkeit für: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, UCB

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Barbara Knapp & Lisa Sander
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayrische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Abbvie GmbH & Co. KG mit insgesamt 13.091,- € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.