

Spondyloarthritis und CED – EULAR-Symposium zu Überschneidungen in Pathophysiologie und Therapie

MedWiss – In einem Symposium im EULAR 2023 beschrieben drei Experten pathophysiologische und therapeutische Zusammenhänge zwischen Spondyloarthritis (SpA) und immunvermittelten, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) mit Blick auf die Bedeutung der Januskinasehemmer (JAKi). Demnach steht das Management von CED und SpA in der gemeinsamen Verantwortung von Rheumatologen und Gastroenterologen. Für SpA als häufigste extraintestinale Manifestation bei CED bzw. bei AS, PsA und Colitis ulcerosa, stellen JAKi eine rasch wirksame Behandlungsoption dar, mit klar definiertem Sicherheitsprofil und gutem Verständnis der optimal damit therapierten Patientengruppe.

Spondyloarthritis (SpA) ist eine Gruppe von Autoimmunerkrankungen von Wirbelsäule und Gelenken, zu denen neben der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew, AS) und der Psoriasis-Arthritis (PsA) auch extraintestinale Manifestationen der immunvermittelten, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie Colitis ulcerosa zählen, also eine sogenannte enteropathische Arthritis.

In einem Symposium im EULAR 2023 (Kongress der europäischen Allianz rheumatologischer Gesellschaften) beschrieben drei Experten, Dr. Ramiro (Leiden University Medical Center, Niederlande), Dr. Coates (IRCCS San Raffaele Hospital, Italien) und Dr. Gensler (University of California, USA), die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen SpA und CED, die Erscheinungsformen der Erkrankung und die Folgen für den Patienten. Sie gingen zudem auf Krankheitsmanagement und Behandlungsoptionen ein und fassten den aktuellen Stand zu Vorteilen, Risiken und Erfahrungen mit JAK-Inhibitoren zur Behandlung von AS, PsA und Colitis ulcerosa zusammen.

Spondyloarthritis: häufigste extraintestinale Manifestation bei CED

SpA ist die häufigste extraintestinale Manifestation bei CED und betrifft je nach Studie und SpA-Kriterien zwischen 10 und 39 % der Patienten (Fragoulis et al. 2019). Umgekehrt kann bei ungefähr 6 von 10 Patienten mit SpA auch eine CED als extraartikuläre Manifestation (ca. 10 %) oder eine subklinische Entzündung des Darms festgestellt werden (Gracey et al. 2020). Die Erkrankungen zeigen anhand klinischer Marker Übereinstimmungen, die auf gemeinsame pathophysiologische Prozesse deuten (Gracey et al. 2020). Daher ist es naheliegend, in zentralen Signalpfaden dieser Erkrankungen gemeinsame Therapieziele zu finden (Felice et al. 2023). Ein solcher gemeinsamer Signalweg ist der JAK-STAT-Pfad, der über Januskinasen (JAK) und STAT-Proteine (signal transducers and activators of transcription) unterschiedliche Prozesse reguliert. Dies umfasst auch wesentliche Funktionen des Immunsystems wie Infektionsbekämpfung, Immuntoleranz und Barrierefunktionen (Hu et al. 2023).

JAK-STAT-Pfad: Gemeinsame Prozesse ermöglichen zielgerichtete, umfassende Behandlung

Im Symposium zeigten die Experten anhand der derzeitigen Studienlage, dass JAK-Inhibitoren (JAKi), speziell Tofacitinib und Upadacitinib, wirksame Behandlungsoptionen bei AS, PsA und CED (Colitis ulcerosa) darstellen (Deodhar et al. 2021, van der Heijde et al. 2019, Sandborn et al. 2022). Durch Ergebnisse dieser und weiterer Studien, Post-Hoc-Analysen und mit aktualisierten Fachinformationen¹ ist darüber hinaus das Sicherheitsprofil der JAKi gut bekannt (exemplarisch: Kristensen et al. 2023, Charles-Schoeman et al. 2023).

Welche Patienten sind geeignet für die Therapie mit JAKi?

Leiden Patienten sowohl an artikulärer als auch an intestinaler Inflammation, erfordert die Therapie eine enge Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologen und Rheumatologen (Felice et al. 2023). Die Behandlung mit JAKi ist in beiden Fachrichtungen bereits länger etabliert. JAKi sollen nach den neuen ASAS-EULAR-Empfehlungen zum Management der axialen Spondylarthritis (2022) als Therapieoption neben Biologika (TNFi, IL-17i) bei Patienten mit aktiver Erkrankung (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score $\geq 2,1$) trotz Behandlung mit mindestens 2 NSAID zum Einsatz kommen, speziell bei Patienten mit entweder erhöhtem C-reaktiven Protein (CRP), MRT-Inflammation der Iliosakralgelenke oder radiographischer Sacroiliitis (Ramiro et al. 2023).

In den neuen GRAPPA-Empfehlungen (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) zur Behandlung von Psoriasis und Psoriasis-Arthritis wird CED, gemeinsam mit Uveitis, als mit der Psoriasis/PsA verbundene Erkrankung ("related condition") statt als klassische Komorbidität aufgeführt. Die Therapie soll möglichst alle aktiven Bereiche der Erkrankung sowie damit verbundenen Erkrankungen, z. B. der CED, abdecken (Coates et al. 2022). Dies erfolgt immer unter Berücksichtigung von Krankheitsaktivität, Charakteristika des Patienten und dem Risiko-Benefit-Profil der Behandlung im shared decision-making. Dabei sollten nunmehr aber auch, so das Fazit des Symposiums, die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen CED und Spondyloarthritis, speziell im JAK-STAT-Pfad, nicht vergessen werden.

Mit freundlicher Unterstützung durch Pfizer

1 [Fachinformation Xeljanz](#); Stand März 2023

Referenzen

Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. World J Gastroenterol. 2019 May 14;25(18):2162-2176. doi: 10.3748/wjg.v25.i18.2162. PMID: 31143068; PMCID: PMC6526158. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143068/>

Gracey E, Vereecke L, McGovern D, Fröhling M, Schett G, Danese S, De Vos M, Van den Bosch F, Elewaut D. Revisiting the gut-joint axis: links between gut inflammation and spondyloarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2020 Aug;16(8):415-433. doi: 10.1038/s41584-020-0454-9. Epub 2020 Jul 13. Erratum in: Nat Rev Rheumatol. 2020 Sep;16(9):536. PMID: 32661321. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0454-9>

Felice C, Dal Buono A, Gabbiadini R, Rattazzi M, Armuzzi A. Cytokines in Spondyloarthritis and Inflammatory Bowel Diseases: From Pathogenesis to Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 16;24(4):3957. doi: 10.3390/ijms24043957. PMID: 36835369; PMCID: PMC9968229. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36835369/>

Hu Q, Bian Q, Rong D, Wang L, Song J, Huang HS, Zeng J, Mei J, Wang PY. JAK/STAT pathway: Extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023 Feb 23;11:1110765. doi: 10.3389/fbioe.2023.1110765. PMID: 36911202; PMCID: PMC9995824. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36911202/>

Deodhar A, Sliwiska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, Wang L, Wu J, Menon S, Wang C, Dina O, Fallon L, Kanik KS, van der Heijde D. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2021 Aug;80(8):1004-1013. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33906853; PMCID: PMC8292568. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33906853/>

van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, Kim TH, Kishimoto M, Everding A, Sui Y, Wang X, Chu AD, Sieper J. 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 Dec 7;394(10214):2108-2117. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31732180. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31732180/>

Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Sharara AI, Su C, Modesto I, Mundayat R, Gunay LM, Salese L, Sands BE. Efficacy and Safety of Tofacitinib in Ulcerative Colitis Based on Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Failure Status. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Mar;20(3):591-601.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2021.02.043. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33684552. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33684552/>

Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, Wang C, Nagy E, Modesto I, Rivas J, Benda B. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jul;82(7):901-910. doi: 10.1136/ard-2022-223715. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36931693. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36931693/>

Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, Bhatt DL, Giles JT, Ytterberg SR, Koch GG, Vranic I, Wu J, Wang C, Kwok K, Menon S, Rivas JL, Yndestad A, Connell CA, Szekanecz Z. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):119-129. doi: 10.1136/ard-2022-222259. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36137735; PMCID: PMC9811099. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36137735/>

Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, Landewé RBM, Van den Bosch FE, Boteva B, Bremander A, Carron P, Ciurea A, van Gaalen FA, Géher P, Gensler L, Hermann J, de Hooge M, Husakova M, Kiltz U, López-Medina C, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Nissen MJ, Pimentel-Santos FM, Poddubnyy D, Proft F, Rudwaleit M, Telkman M, Zhao SS, Ziade N, van der Heijde D. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36270658. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36270658/>

Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, Chau J, Eder L, Fernández-Ávila DG, FitzGerald O, Garg A, Gladman DD, Goel N, Helliwell PS, Husni ME, Jadon DR, Katz A, Laheru D, Latella J, Leung YY, Lindsay C, Lubrano E, Mazzuoccolo LD, Mease PJ, O'Sullivan D, Ogdie A, Olsder W, Palominos PE, Schick L, Steinkoenig I, de Wit M, van der Windt DA, Kavanaugh A; GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Aug;18(8):465-479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0. Epub 2022 Jun 27. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Dec;18(12):734. PMID: 35761070; PMCID: PMC9244095.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35761070/>