

## Jahresrückblick Rheumatologie

# Von individuellem Schuhwerk und neuen Biologikatherapien

**Was wurde in der Rheumatologie in den vergangenen 12 Monaten an wichtigen wissenschaftlichen Studien vorgelegt? Prof. Andrea Rubbert-Roth vom Kantonsspital St. Gallen gab an der semivirtuellen Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (SGR) in Interlaken einen profunden und kurzweiligen Überblick.**

### Arthrose: weniger Schmerzen

In einer internationalen Untersuchung unter der Federführung von Prof. Stephan Reichenbach, Inselspital Bern, ging man der Frage nach, ob individuelle biomechanische Schuhe die auf Kniearthrose zurückgehenden Knieschmerzen lindern können (1). 220 Teilnehmer mit symptomatischer, radiologisch gesicherter Kniearthrose erhielten entweder Schuhwerk mit individuell einstellbaren biomechanischen Einlagen an der Aussensohle oder normale Einlagen (ohne einstellbare Sohlenschalen). Tatsächlich bewirkten die einstellbaren Sohlen bei den Patienten nach 12 und 24 Wochen eine signifikante Reduktion der Schmerzen (WOMAC [Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index] Pain Subscore). Sie sanken beim biomechanischen Schuhwerk von 4,3 auf 1,3 und bei der Kontrollgruppe von 4,0 auf 2,6 Punkte. Auch die funktionellen Fähigkeiten (WOMAC Physical Function Subscore) wurden durch das biomechanische Schuhwerk signifikant verbessert. «Vielleicht sollte man in der Praxis öfter daran denken, dass individuell eingestellte Schuhunterstützung solche Vorteile bringen kann», so Rubbert-Roth.

Auch eine Phase-II-Studie zur medikamentösen Behandlung der Arthrose brachte neue Erkenntnisse. In einer Post-hoc-Analyse der FORWARD-Studie untersuchte man bei über 500 Patienten mit Kniearthrose die Veränderungen am femororbitalen Knorpel nach mehrmaliger Injektion des rekombinanten humanen Fibroblastenwachstumsfaktors Sprifermin. Mit der höchsten Dosierung (100 µg, 3-mal wöchentlich, alle 6 Monate) zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verdickung des Knorpels im Knie (Differenz: 334 µm) – und zwar unabhängig von der Lokalisation (2).

### Rheumatoide Arthritis: niedrig Kortisondosis

In einer randomisierten Doppelblindstudie unter Leitung von Prof. Gerd Burmester, Charité Berlin, wollte man erstmals für Rheumapatienten evaluieren, welche Auswirkungen ein schrittweises Ausschleichen der Steroide oder eine niedrigdosierte Dauertherapie nach sich zieht (3). Alle 318 Teilnehmer erhielten den Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab (Actemra®) plus Glukokortikoide (5 mg/Tag). Während bei einer Studiengruppe das Kortison nach 16 Wochen komplett ausgeschlichen wurde, erhielt die andere Gruppe Korti-

son über die gesamte 24-wöchige Studiendauer. Patienten, die durchgehend mit Kortison behandelt worden waren, hatten einen signifikant besseren Verlauf gemäss DAS28-ESR (Disease Activity Score in 28 joints using erythrocytes sedimentation rate) als die Patienten mit der kürzeren Kortisonphase. Zudem erlebten letztere mehr Schübe. Interessanterweise waren schwere unerwünschte Ereignisse, wie beispielsweise Pneumonien oder Vorhofflimmern, in der kontinuierlichen Kortisongruppe seltener aufgetreten (3% vs. 5%), berichtete Rubbert-Roth, weitere Studien seien deshalb notwendig.

Frühe RA muss gemäss den Richtlinien normalerweise erst mit konventionellen Medikamenten wie Methotrexat (MTX) behandelt werden. Verliert man dabei Zeit? Ein Team um den englischen Rheumatologen Prof. Paul Emery wollte herausfinden, ob eine sehr frühe Behandlung mit einem Biologikum bei Patienten mit neu diagnostizierter RA der klassischen MTX-Therapie überlegen ist. Dazu erhielten 120 therapienaive Patienten randomisiert entweder den TNF-Hemmer Etanercept (ETN) (Enbrel®; Biosimilars: Benepali®, Erelzi®) plus MTX oder eine MTX-Monotherapie (4). Letztere konnte nach 8 Wochen auch auf eine Tripeltherapie (SSA/HCQ) eskaliert werden. In Woche 48 waren zwischen den beiden Studienarmen keine signifikanten Unterschiede feststellbar. Ein sehr früher Start mit ETN scheint also keinen Vorteil zu bringen.

### Psoriasisarthritis: Head-to-Head-Studien

Der erste Vergleich erfolgte zwischen dem Interleukin-(IL-)17A-Inhibitor Secukinumab (Cosentyx®) und dem TNF- $\alpha$ -Hemmer Adalimumab (ADA) (Humira®; Biosimilars: Amgevita®, Hulio®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®) (5). In der randomisierten Doppelblindstudie konnte hinsichtlich der ACR20 (Verbesserung der Symptome um  $\geq 20\%$  gemäss American College of Rheumatology; primärer Endpunkt) keine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber ADA festgestellt werden (52-Wochen-Ansprechen: 67% vs. 62%). Ähnliches galt für die ACR50 (49% vs. 45%). In Bezug auf die Hautläsionen zeigte sich jedoch eine völlig andere Situation: 65 Prozent der Patienten unter Secukinumab wiesen eine Verbesserung der Hautsymptome um 90 Prozent (PASI90 [PASI: Psoriasis Area and Severity Index]) auf, aber nur 43 Prozent der mit ADA Behandelten.

In der Studie SPIRIT wurde der IL-17A-Inhibitor Ixekizumab (IXE) (Taltz®) mit ADA über 24 Wochen verglichen (n = 566), allerdings als offene Studie, in der nur die Gutachter verblindet waren (blinded assessor study) (6). Der primäre Endpunkt war kombiniert, das heisst, es wurden die Ergebnisse der Gelenke zusammen mit den dermatologischen Resultaten bewertet, was insgesamt für einen Vorteil von IXE sprach. Allerdings war hinsichtlich des Gelenkscores ACR50 auch in dieser Untersuchung keine signifikante Überlegenheit von IXE gegenüber ADA festzustellen. Hinsichtlich der Abheilung der psoriatischen Hautveränderungen erwies sich jedoch auch hier der IL-17A-Hemmer als überlegen: Während bei 60 Prozent der Patienten unter IXE ein PASI100 (vollkommene Erscheinungsfreiheit) registriert wurde, waren es unter ADA nur 47 Prozent. Ernsthafte Nebenwirkungen traten unter ADA bei 8,5 Prozent und unter IXE bei 3,5 Prozent der Teilnehmer auf.

### **Ankylosierende Spondylitis: JAK-Inhibitor**

In der randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie SELECT-AXIS1 wurden 187 Patienten mit aktiver radiographischer ankylosierender Spondylitis (AS) entweder mit dem Januskinase-(JAK-)Inhibitor Upadacitinib (Rinvoq®) 15 mg oder mit Plazebo behandelt (7). Nach 14 Wochen erwies sich die ASAS40-Response (Verbesserung um  $\geq 40\%$  gegenüber Ausgangswerten gemäss Assessment of Spondyloarthritis International Society) gegenüber Plazebo als signifikant überlegen (52% vs. 26%). Auch hinsichtlich der MRT-Veränderungen habe sich mit Upadacitinib ein signifikant besseres Ansprechen gezeigt, betonte die Rheumatologin. Positiv ist überdies, dass keine Thrombosen, keine Lungenembolie, kein Zoster und keine Malignitäten zu verzeichnen waren. Nebenwirkungen traten bei 62 Prozent in der Upadacitinib- und bei 55 Prozent in der Plazebogruppe auf.

Für Knochenmarködeme im Beckenbereich gibt es unterschiedliche Gründe. So ist bekannt, dass diese nicht nur bei Patienten mit AS, sondern auch bei Marathonläufern und Frauen nach Geburt auftreten können. Frauen, die in den vorvergangenen 12 Monaten geboren hatten, deren Niederkunft länger als 2 Jahre zurücklag oder die niemals ein Kind zur Welt gebracht hatten, wurden in eine Studie aufgenommen (8). Besonderes Augenmerk lag dabei auf dem Iliosakralgelenk. Tatsächlich wiesen Frauen, die bereits geboren hatten, mehr Knochenmarködeme auf, wobei diese mit zunehmendem zeitlichem Abstand von der Niederkunft seltener waren. Lag die Geburt weniger als 12 Monate zurück, hatten 33 Prozent der Frauen Knochenmarködeme an den Iliosakralgelenken (Nulliparae: 14%). Von den Frauen mit Ödemen erfüllten 75 Prozent die ASAS-MRI-Kriterien für eine Sakroiliitis. Das Fazit der Autoren: Die Betrachtung von Knochenmarködem allein kann zu einem falsch positiven AS-Befund führen. Für die Praxis bedeute das, dass in der Anamnese immer auch nach Geburten im vergangenen Jahr gefragt werden sollte, so Rubbert-Roth.

### **SLE: neuer Antikörper am Start**

Mit dem gegen den Typ-1-Interferon-(IFN-)Rezeptor gerichteten humanen monoklonalen Antikörper Anifrolumab wurde in einer ersten Studie (TULIP-1) der primäre Endpunkt bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) nicht erreicht. Signifikante Verbesserungen konnten

jedoch gezeigt werden, als man in einer weiteren Phase-III-Studie (TULIP-2) das Ansprechen mit einem anderen Score bewertete (BILAG-[British Isles Lupus Assessment Group]-Based Composite Lupus Assessment [BICLA] anstelle von SRI-[Systemic Lupus Erythematosus Responder Index-4] (9). Beteiligt waren 362 Patienten mit mässigem bis schwerem SLE. Sie erhielten randomisiert intravenös entweder Anifrolumab 300 mg oder Plazebo. Nach 52 Wochen erreichten 47,8 Prozent der Patienten unter Anifrolumab, aber nur 31,5 Prozent mit Plazebo den primären Endpunkt, nämlich ein Ansprechen gemäss BICLA. Auch die sekundären Endpunkte, wie etwa die Steroidreduktion (51,5% vs. 30,2%) oder das Ansprechen gemäss CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index)  $\geq 50$  Prozent (49% vs. 25%), wurden erfüllt. Zudem verringerte sich, zumindest numerisch, die jährliche Schubrate. Auch schwere Nebenwirkungen traten seltener unter Verum als unter Plazebo auf (8,3% vs. 17%). Allerdings wurden mehr Zosterfälle registriert (7,2% vs. 1,1%).

Wie beeinflusst eine Steroidreduktion den Krankheitsverlauf bei SLE? Dieser Frage ging eine französische Arbeitsgruppe nach, indem sie 124 Patienten mit inaktiver und stabiler SLE entweder mit 5 mg/Tag Prednison behandelte (n = 61) oder die Steroide stoppte (n = 63) (10). Es zeigte sich, dass signifikant weniger Teilnehmer in der Erhaltungstherapiegruppe einen Schub erlitten als in der Steroidstoppgruppe (4 vs. 17; RR = 0,2). Zwar sei deutlich geworden, dass Steroide neuen Schüben vorbeugten, allerdings wäre auch interessant gewesen zu wissen, ob sich auch niedriger dosierte Steroide (z.B. 2 mg/Tag) bewährt hätten, kommentierte Rubbert-Roth diese Studie; das letzte Wort sei hier noch nicht gesprochen.

In einer weiteren Arbeit nahm man sich der Frage an, welchen Einfluss Antimalariamittel (Hydroxychloroquin) auf die Präeklampsiehäufigkeit bei schwangeren SLE-Patientinnen hat (11). Dazu wurden prospektiv 316 Schwangerschaften von Frauen mit SLE näher untersucht. Prädiktiv für eine Präeklampsie war eine vorherige Lupusaktivität (RR = 2,7) oder ein Schub (RR = 3,0); als schützend erwies sich dagegen der Einfluss von Antimalariamitteln (RR = 0,21). «Das sollte ein weiterer Grund sein, die Patientinnen zu motivieren, die Medikation fortzuführen», so Rubbert-Roth.

### **Sjögren-Syndrom: Kombinationstherapie**

In einer kleinen plazebokontrollierten doppelblinden Phase-II-Studie wurden 29 Patienten mit Sjögren-Syndrom über 24 Wochen täglich mit einer Kombination aus 20 mg Leflunomid (Arava® und Generika) und 400 mg Hydroxychloroquin oder mit Plazebo behandelt (12). Die Teilnehmer wiesen alle einen ESSDAI (Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) von über 5 auf. Ab Woche 8 konnte in der Verumgruppe ein Absinken des ESSDAI beobachtet werden (ab Woche 16 signifikant), während der Score bei den mit Plazebo behandelten Patienten wieder anstieg (nach 24 Wochen signifikant). Die Autoren schlagen vor, einen solchen Therapieansatz in einer grösseren Studie zu untersuchen.

Ein neuer Antikörper wurde für diese Indikation entwickelt. Iscalimab bindet an membranständiges CD40, was zu einer Degradation des Zellkomplexes führt. In einer randomisierten Doppelblindstudie mit 44 Sjögren-Patienten hatte eine niedrige subkutane Dosierung (3 mg/kg) wenig Wirkung (13).

Dagegen ergab eine höhere intravenös applizierte Dosierung (10 mg/kg) signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo, nämlich eine mittlere Reduktion von 5,21 Punkten gemäss ESSDAI. Dies sei möglicherweise ein erfolgversprechender Therapieansatz, so die Referentin. Hinsichtlich der Anzahl der Nebenwirkungen unterschieden sich Verum und Placebo nicht signifikant.

### Myositis: Verbesserungen durch Baricitinib

Zur Therapie der juvenilen Dermatomyositis wurden mehrere Fallberichte publiziert (14). Vier junge Patienten mit IFN-Signatur und aktiver Myositis hatten 3 bis 6 gescheiterte Therapien mit Immunsuppressiva hinter sich. Die Patienten bekamen 4 bis 8 mg des JAK-Inhibitors Baricitinib (Olmiant®) pro Tag. Bereits nach 4 Wochen zeigten 2 Patienten eine Verbesserung gemäss MMT-(Manual Muscle Testing-)8 und Bildgebung (MRT), nach 24 Wochen war bei allen ein deutliches Ansprechen zu beobachten.

### Systemische Sklerose: neue Therapieansätze

Eine nach den Worten von Rubbert-Roth sehr wichtige Untersuchung wurde zur Therapie bei systemischer Sklerose vorgelegt (15). In die internationale doppelblinde randomisierte Phase-III-Studie wurden 210 Patienten eingeschlossen, die eine Erkrankungsdauer von unter 5 Jahren und einen mRSS (modified Rodnan Skin Score) von 10 bis 35 aufwiesen. Sie wurden entweder mit dem IL-6-Antagonisten Tocilizumab oder mit Placebo behandelt.

Dabei war nach 48 Wochen eine tendenzielle, aber nicht signifikante Besserung unter Tocilizumab zu beobachten. Hingegen zeigte sich bezüglich der pulmonalen Situation (forced vital capacity, FVC) ein im Vergleich zu Placebo signifikanter Nutzen mit Tocilizumab.

Sehr viel Grund zur Hoffnung gebe eine Studie mit dem oralen Cannabinoidrezeptor-2-Agonisten Lenabasum, so Rubbert-Roth. In einer Phase-II-Studie mit insgesamt 47 Patienten mit systemischer Sklerose zeigten sich gemäss sowohl mRSS als auch ACR-CRISP-Score (Organbeteiligungen) signifikante Vorteile für Lenabasum gegenüber Placebo (16). Ihre Hoffnung: «Möglicherweise haben wir da demnächst ein neues Therapieprinzip zur Verfügung.»

### Vaskulitis: Plasmaaustausch ohne Wirkung

In die PEXIVAS-Studie wurden rund 700 Patienten mit schwerer (ANCA-)assoziierter Vaskulitis mit deutlicher Einschränkung der Nierenfunktion oder pulmonaler Hämorrhagie aufgenommen (17). Alle Patienten wurden mit Immunsuppressiva (Cyclophosphamid oder Rituximab) versorgt. Die Teilnehmer erhielten entweder einen Plasmaaustausch oder nicht, eine Standard- oder eine reduzierte Steroidbehandlung. Nach 7 Jahren zeigte sich, dass ein Plasmaaustausch im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht zu einer Reduktion der Mortalität aufgrund terminalen Nierenversagens führte (28,4% vs. 31%). Die Reduktion der Steroide hingegen war im Vergleich zur Standarddosierung hinsichtlich der Todesraten oder des terminalen Nierenversagens (ESKD) ohne Nachteil.

In einer weiteren Studie bei Patienten mit ANCA-assoziierter Vaskulitis wurde die Induktionsphase mit Rituximab unter die Lupe genommen (18). Die 188 Patienten hatten einen Rückfall ihrer Erkrankung erlitten und wurden dann über 4

Monate 4-mal mit Rituximab plus Kortikosteroiden behandelt. Von ihnen erreichten 171 (90%) eine Remission nach 4 Monaten. Vier Patienten starben während der Induktionsphase an Pneumonien, Schlaganfall oder aktiver Vaskulitis. Zudem traten bei 27 Patienten 41 schwere Nebenwirkungen auf. Die Ergebnisse würden eine hohe Effektivität hinsichtlich einer Re-Induktion der Remission bei Patienten nach einem Rückfall demonstrieren, so die Autoren.

Klaus Duffner

Quelle: Symposium «Das Jahr im Rückblick», Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie, 11. September 2020, Interlaken

#### Referenzen:

1. Reichenbach S et al.: Effect of biomechanical footwear on knee pain in people with knee osteoarthritis: the BIOTOK randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323(18): 1802–1812.
2. Eckstein F et al.: Intra-articular sprifermin reduces cartilage loss in addition to increasing cartilage gain independent of location in the femorotibial joint: post-hoc analysis of a randomised, placebo-controlled phase II clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 525–528.
3. Burmester GR et al.: Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 396 (10246): P267–P276.
4. Emery P et al.: A pragmatic randomised controlled trial of very early etanercept and MTX versus MTX with delayed etanercept in RA – the VEDERA trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(4): 464–471.
5. McInnes IB et al.: Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2020; 395(10235): 1496–1505.
6. Mease PJ et al.: A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 123–131.
7. Van der Heijde D et al.: Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 394(10214): 2108–2117.
8. Hoballah A et al.: MRI of sacroiliac joints for the diagnosis of axial SpA: prevalence of inflammatory and structural lesions in nulliparous, early postpartum and late postpartum women. *Ann Rheum Dis* 2020; <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217208>.
9. Morand EF et al.: Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2020; 382: 211–221.
10. Mathian A et al.: Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (3): 339–346.
11. Saavedra MA et al.: Use of antimalarial drugs is associated with a lower risk of preeclampsia in lupus pregnancy: a prospective cohort study. *Int J Rheum Dis* 2020; 23(5): 633–640.
12. Van der Heijden EHM et al.: Leflunomide-hydroxychloroquine combination therapy in patients with primary Sjögren's syndrome (RepurSS-1): a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial. *Lancet* 2020; 2(5): e260–e269.
13. Fisher BA et al.: Assessment of the anti-CD40 antibody iscalimab in patients with primary Sjögren's syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Lancet* 2020; 2(3): e142–e152.
14. Kim H et al.: Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2020; <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218690>.
15. Khanna D et al.: Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 8 (10): 963–974.
16. Spiera R et al.: Safety and efficacy of lenabasum in a phase II, randomised, placebo-controlled trial in adults with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(8): 1350–1360.
17. Walsh M et al.: Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2020; 382: 622–631.
18. Smith RN et al.: Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(9): 1243–1249.