

Psoriasisarthritis

Update der EULAR-Empfehlungen vorgestellt

Im Rahmen eines Webinars von rheuma Schweiz referierte Prof. Dr. Nils Venhoff, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Freiburg (D), über die aktualisierten Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) für die Behandlung von Patienten mit Psoriasisarthritis, die kurz zuvor am EULAR-Jahreskongress in Mailand präsentiert worden waren.

Die Psoriasisarthritis (PsA) als Multidomänenerkrankung berge selbst für Erfahrene immer wieder Überraschungen, sagte Venhoff einleitend, denn ihre verschiedenen Manifestationsformen respektive -orte könnten sich in sehr unterschiedlicher Ausprägung zeigen. Neben der axialen Präsentation oder den Beschwerden im Sehnen- beziehungsweise Enthesenbereich, der peripheren Arthritis oder der Daktylitis kann es auch zu extramuskuloskelettalen Manifestationen, etwa im Gastrointestinal(GI)-Trakt (entzündliche Darmerkrankungen [inflammatory bowel disease, IBD]), an den Augen (Uveitis) oder an Haut (Psoriasis) oder Nägeln (Nagelpsooriasis) kommen. Diese unterschiedlichen Ausprägungen der Erkrankung erforderten jeweils eine individualisierte (personalisierte) Therapie, so der Referent.

Die EULAR-Empfehlungen zum Management der PsA werden in gewissen zeitlichen Abständen an den wissenschaftlichen State of the Art angepasst. Bereits der durch die EULAR im Jahr 2019 vorgelegte Therapiealgorithmus bezog die verschiedenen Phasen der Erkrankung mit ein und näherte sich damit den Empfehlungen der Group for Research and As-

essment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) an, mit denen versucht wird, die verschiedenen Domänen, die die Erkrankung umfasst, zu identifizieren und therapeutisch möglichst optimal mit einzuplanen. Die GRAPPA-Empfehlungen zur PsA wurden zuletzt 2021 aktualisiert und integrieren neben den verschiedenen Krankheitsdomänen den Patientenwunsch, die Vor- und Begleittherapie sowie Komorbiditäten. Mit der Fülle der inzwischen zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen, die jeweils für nahezu sämtliche Domänen zum Einsatz kommen könnten, ergebe sich ein recht unübersichtliches Bild, meinte der Rheumatologe und stellte in Aussicht, dies im Laufe seines Vortrags etwas klarer darstellen zu wollen.

Viele neu zugelassene Wirkstoffe seit 2019

Ein Grund für die aktuelle Überarbeitung der EULAR-Guideline von 2019 sei gewesen, dass seitdem wieder verschiedene Wirkstoffe, zum Beispiel Guselkumab, Upadacitinib, Risankizumab und erst kürzlich Bimekizumab, neu zugelassen worden seien, so Venhoff. Darüber hinaus gibt es noch weitere Wirkstoffe, die für die Therapie der Psoriasis bereits zugelassen sind und in Studien vielversprechende Ergebnisse, auch bei Anwendung bei PsA-Patienten, gezeigt haben.

Die EULAR-Empfehlungen 2023 für die PsA wurden Anfang Juni am diesjährigen EULAR-Kongress vorgestellt. Sie beinhalten 7 übergeordnete Prinzipien (A bis G; 6 alte, 1 neues) und 11 Empfehlungen; die neuen Substanzen sind integriert. Analog zu den GRAPPA-Empfehlungen wird auch seitens der EULAR nun ein manifestationsorientierter Therapieansatz verfolgt. «Es geht jetzt immer mehr darum, dass wir auch die Sicherheitsaspekte berücksichtigen», sagte der Referent. Dem trägt das neu hinzugekommene übergeordnete Prinzip G Rechnung. Während man früher darum habe kämpfen müssen, überhaupt einmal wirksame Substanzen zur Verfügung zu haben, sei mittlerweile ein breites Spektrum gut wirksamer Medikamente vorhanden, so Venhoff: «Jetzt geht es darum, den Patienten möglichst rasch und nebenwirkungsarm in Remission zu bekommen.»

EULAR-Prinzipien und -Empfehlungen 2023

Die übergeordneten EULAR-Prinzipien im Einzelnen:

- ▲ (A) multidisziplinäre Behandlung
- ▲ (B) «shared decision making» zwischen Patient und

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Die Psoriasisarthritis (PsA) ist eine Multidomänenerkrankung, die sich in diversen, von Patient zu Patient in unterschiedlich stark ausgeprägten Manifestationsformen zeigen kann und eine personalisierte Therapie erforderlich macht.
- ▶ Aufgrund verschiedener neu zugelassener Medikamente und neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse hat die European League Against Rheumatism (EULAR) ihre zuletzt 2019 überarbeiteten Empfehlungen zum Management der PsA kürzlich erneut angepasst.
- ▶ In der neuen EULAR-Richtlinie wird ein manifestationsorientierter Therapieansatz verfolgt, in den aufgrund der inzwischen vielfältigen medikamentösen Optionen verstärkt auch Sicherheitsaspekte eingehen.
- ▶ PsA-Patienten leiden vermehrt auch an Komorbiditäten, die das Mortalitätsrisiko substanziell erhöhen können. Diese Begleiterkrankungen sind bei der Therapieauswahl individuell zu berücksichtigen.

Rheumatologie unter Berücksichtigung von Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten der Therapie sowie der Patientenpräferenz

- ▲ (C) muskuloskeletale Manifestationen als Domäne der Rheumatologen, bei klinisch signifikanter Hautbeteiligung Zusammenarbeit zwischen Rheumatologen und Dermatologen
- ▲ (D) Steigerung der Lebensqualität als primäres Therapieziel; zu erreichen durch Symptomkontrolle, Verhinderung struktureller Schäden und vor allem über die Bekämpfung inflammatorischer Prozesse
- ▲ (E) Beachtung jeder muskuloskeletalen Manifestation und Ableiten entsprechender Therapieentscheidungen
- ▲ (F) Berücksichtigung nicht muskuloskeletaler Manifestationen (v. a. Haut, Augen, GI-Trakt) und von Komorbiditäten (z. B. Adipositas, metabolisches Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen, Depression)
- ▲ (G, neu) Berücksichtigung von Sicherheitsaspekten, um das Risiko-Nutzen-Profil zu optimieren.

Im weiteren Verlauf seiner Ausführungen beleuchtete der Referent einen Grossteil der EULAR-Recommendations 2023 und zeigte dabei auf, welche neuen wissenschaftlichen Daten und Erkenntnisse jeweils zugrunde lagen.

Empfehlung 1: «Treat to target»

Die Behandlung sollte auf das Erreichen einer Remission oder alternativ einer geringen Krankheitsaktivität abzielen und die regelmässige Kontrolle der Krankheitsaktivität und entsprechende Therapieanpassungen umfassen. Die Wirksamkeit der Treat-to-target-Strategie wurde bereits im Jahr 2015 durch die TICOPA-Studie belegt.

Empfehlung 2: Initiales Management

Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) können überbrückend (für maximal 4 Wochen) bei bestimmten Manifestationen, etwa bei schweren muskuloskeletalen Verläufen (Oligoarthritis ohne ungünstige prognostische Faktoren [Polyarthritis, Strukturschäden, hohe Entzündungsparameter, Daktylitis, Nagelbeteiligung], Beteiligung von Sehnenansätzen [Enthesitis], prädominant axialer Erkrankungstyp), zum Einsatz kommen. Zusätzlich können lokale Glukokortikoid(GC)-Injektionen in Erwägung gezogen werden; systemische GC werden dagegen in der überarbeiteten EULAR-Guideline nicht mehr empfohlen.

Empfehlung 3: Periphere Arthritis, First-line-Behandlung

Bei Patienten mit Polyarthritis oder mit Mono-/Oligoarthritis und ungünstigen prognostischen Faktoren sollte die zeitnahe Gabe eines konventionellen synthetischen DMARD (csDMARD; DMARD: disease modifying antirheumatic drugs) erfolgen. Insbesondere bei klinisch relevanter Hautbeteiligung sei dies präferenziell Methotrexat (MTX) – «das Schweizer Taschenmesser in der Rheumatologie», wie Venhoff das etablierte Medikament aufgrund seiner Vorteile bezeichnete: Es wirke steroideinsparend bei egal welcher Erkrankung, und es gebe auch nur selten Probleme mit dem Label. Alternativ können Sulfasalazin und Leflunomid gegeben werden. Für MTX liege mittlerweile auch bessere Evidenz aus Studien (CIOMPLETE-PsA, CONTROL) vor, so der Referent. Demnach ist die Kombination mit Leflunomid

oder Adalimumab wirksamer, zeigt aber potenziell mehr Nebenwirkungen. Etanercept ist MTX überlegen (SEAM-PSA), bei Daktylitis und Enthesitis dagegen vergleichbar. Deshalb gebe es bei letzteren Erkrankungsmanifestationen seitens der GRAPPA, anders als in den EULAR-Recommendations, eine entsprechende Empfehlung für MTX, ergänzte der Experte.

Empfehlung 4: Periphere Arthritis, nach unzureichendem Ansprechen auf ≥ 1 csDMARD

Bei peripherer Arthritis und mangelndem Ansprechen auf mindestens 1 csDMARD sollte eine Therapie mit einem biologischen DMARD (bDMARD; TNF[Tumornekrosefaktor]- α -Inhibitoren: Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab; Interleukin(IL)-17A-Inhibitoren: Ixekizumab, Secukinumab; IL-12/23-Inhibitor: Ustekinumab; IL-23p19-Inhibitoren: Guselkumab, Risankizumab; IL-17A- und -F-Inhibitor: Bimekizumab) begonnen werden. Ein Ranking oder spezifische Biologikaempfehlungen bestehen seitens der EULAR mangels ausreichender Daten nicht. In Head-to-head-Studien konnte jeweils gegenüber Adalimumab eine Überlegenheit von Ixekizumab (SPIRIT-H2H-Studie, hauptsächlich getragen vom besseren Ansprechen der Haut), nicht aber von Secukinumab (EXCEED) gezeigt werden. Wurde allerdings das Ansprechen bei Frauen mit dem bei Männern verglichen, war Secukinumab bei Ersteren signifikant im Vorteil. Überhaupt bestünden, so Venhoff weiter, auch mit anderen Wirkstoffen (z. B. mit Upadacitinib vs. Adalimumab und mit Ustekinumab) geschlechtsspezifische Unterschiede im Therapieansprechen, welches bei Frauen durchweg schlechter ausfalle, sowohl hinsichtlich klinischer Charakteristika als auch bezüglich der Krankheitswahrnehmung (patient-reported).

Empfehlung 5: Periphere Arthritis, JAK-Inhibitoren

Nach inadäquatem Ansprechen auf mindestens 1 bDMARD oder wenn Letztere nicht geeignet sind, kann ein Januskinase(JAK)-Inhibitor (Tofacitinib, Upadacitinib) unter Berücksichtigung der Sicherheitsaspekte (Warnung für Patienten > 65 Jahre, für [Ex-]Raucher, bei vorausgegangener Atherosklerose, bei Vorliegen anderer kardiovaskulärer bzw. Malignitätsrisikofaktoren oder bekannten Risikofaktoren für venöse Thrombembolie) zum Einsatz kommen. Bessere Werte im Ansprechen gemäss ACR(American College of Rheumatology)-Kriterien (ACR20/50/70) haben sich für Upadacitinib versus Adalimumab (SELECT-PsA) ergeben. Die Zulassung für Tofacitinib bei PsA bestehe eigentlich nur in Kombination mit MTX (OPAL Broaden/OPAL Beyond), so Venhoff; Daten aus OPAL Balance hätten dann aber darauf hingedeutet, dass MTX nicht unbedingt erforderlich sei. Allgemein scheint bei der PsA, anders als bei der rheumatoiden Arthritis (RA), die Monotherapie mit einem bDMARD oder einem gezielten synthetischen DMARD (tsDMARD) der Kombinationstherapie mit MTX nicht unterlegen zu sein, wie der Referent anhand von am EULAR 2023 präsentierten Daten aus dem RABBIT-SpA-Register darlegte.

Empfehlung 6: Periphere Arthritis, Apremilast

Der Phosphodiesterase(PDE)-4-Inhibitor Apremilast bekommt aufgrund seines Sonderstatus bei der PsA (p.o.-Medi-

Tabelle:

Komorbiditäten und medikamentöse PsA-Therapie (GRAPPA-Empfehlungen)

Komorbidität	NSAR	GC	MTX/ Leflunomid	TNF- α - Hemmer	IL-17- Inhibitoren	IL-12/23- bzw. IL-23- Inhibitoren	JAK- Inhibitoren	PDE-4- Inhibitoren
Erhöhtes CV-Risiko	CAVE	-	-	-	-	-	CAVE	-
Herzinsuffizienz	-	CAVE	-	NEIN	-	-	-	-
VTE/LE	-	-	-	-	-	-	CAVE	-
Übergewicht	-	-	CAVE	-	-	-	-	-
Fettleber	-	-	NEIN	-	-	-	-	-
HBV/HCV	-	-	NEIN	CAVE	CAVE	CAVE	CAVE	CAVE
HIV	-	-	-	CAVE	CAVE	CAVE	CAVE	CAVE
TBC	-	-	-	CAVE	CAVE	CAVE	CAVE	CAVE
Malignom	-	-	-	CAVE	CAVE	CAVE	CAVE	CAVE
MS/demyelinisierende Erkrankungen	-	-	-	NEIN	-	-	-	-
Depression	-	-	-	-	-	-	-	CAVE

PsA: Psoriasisarthritis, GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, NSAR: nicht steroidale Antirheumatika, GC: Glukokortikoide, MTX: Methotrexat, TNF: Tumornekrosefaktor, IL: Interleukin, JAK: Januskinase, PDE: Phosphodiesterase, CV: kardiovaskulär, VTE: venöse Thrombembolie, LE: Lungenembolie, HBV: Hepatitis-B-Virus, HCV: Hepatitis-C-Virus, HIV: humanes Immundefizienzvirus, TBC: Tuberkulose, MS: multiple Sklerose

kation, gutes Sicherheitsprofil, gute Wirksamkeit an der Haut, bei Arthritis jedoch weniger gut) eine eigene Empfehlung: Bei Patienten mit milder Erkrankung und inadäquatem Ansprechen auf mindestens 1 csDMARD, die weder für bDMARD noch für JAK-Inhibitoren geeignet sind, kann ein PDE-4-Inhibitor in Erwägung gezogen werden.

Empfehlung 7: Enthesitis

Bei Patienten mit eindeutig nachgewiesener Enthesitis und unzureichendem Ansprechen auf NSAR oder lokale GC-Injektionen kann eine bDMARD-Therapie erwogen werden. Eine entsprechende Wirksamkeit wurde in Studien auch für MTX und JAK-Inhibitoren (Sicherheitsaspekte berücksichtigen!) nachgewiesen.

Empfehlung 8: Axiale Beteiligung

Bei klinisch relevanter axialer Erkrankung und unzureichendem Ansprechen auf NSAR sollte eine Therapie mit einem IL-17A-, einem TNF- α -, einem IL-17A/F- oder einem JAK-Inhibitor erwogen werden. Früher seien die bei axialer Spondyloarthritis bewährten Konzepte (d. h. Gabe eines TNF- α -Hemmers nach NSAR) einfach auf die PsA übertragen worden, so Venhoff; mit den Ergebnissen aus der MAXIMIZE-Studie existierten nun positive Daten zur IL-17A-Inhibition (Secukinumab) bei axialer PsA.

Empfehlung 9: Nicht muskuloskeletale Manifestationen

Im Fall von nicht muskuloskeletalen Manifestationen der PsA sollte sich die Wahl der Therapiemodalität nach deren Art richten. Bei klinisch relevanter Hautbeteiligung ist ein IL-17A-, IL-17A/F-, IL-23- oder IL-12/23-Inhibitor, bei Uveitis ein TNF-Blocker und bei IBD ein TNF-Hemmer, ein IL-12/23-, ein IL-23- oder ein JAK-Inhibitor (Sicherheitsaspekte beachten!) zu bevorzugen. Sehr gute Ansprechdaten (gemessen mittels PASI[Psoriasis Area and Severity Index]-90/100) an der Haut liegen aus Studien für die IL-23-Blockade mit Guselkumab, bei zudem seit Längerem sehr guten Sicher-

heitsprofilen, und auch mit Risankizumab vor. Exzellente Ansprechraten (PASI-75/90/100; Überlegenheit vs. Adalimumab) haben sich hier zuletzt auch mit dem IL-17A/F-Inhibitor Bimekizumab (BE OPTIMAL) gezeigt. Bei schwerer Hautbeteiligung sollte stets dermatologische Fachexpertise in die Therapieentscheidungsfindung einbezogen werden.

Problem Komorbiditäten

Bei PsA-Patienten stellen häufige Begleiterkrankungen wie unter anderem Adipositas, Hypertonie, Infektionen, Depression oder Angststörungen, Hyperlipidämie, Diabetes, Krebs, kardiovaskuläre Erkrankungen, Darm- oder Lebererkrankungen laut Venhoff «ein gewaltiges Problem» dar. Das Vorliegen solcher Komorbiditäten erhöht die Sterblichkeitsraten der Patienten um 10 Prozent. Hinzu kommt, dass Patienten mit Übergewicht häufig mehr Beschwerden haben als Normalgewichtige, der Body-Mass-Index also mit der Krankheitsaktivität assoziiert ist. Aus diesen Zusammenhängen folge, dass die Therapie gemäss den Empfehlungen der GRAPPA (siehe *Tabelle*) entsprechend angepasst werden müsse, so der Referent. Des Weiteren beeinträchtigt Nikotinkonsum insbesondere bei Männern das Therapieansprechen. Ein wachsendes Thema auch für Rheumatologen, so Venhoff, seien die interstitiellen Lungenerkrankungen (interstitial lung diseases, ILD), die bei PsA etwa doppelt so häufig vorkämen wie in der Normalbevölkerung, aber halb so häufig wie bei RA-Patienten. Anders als weithin angenommen, war das erhöhte ILD-Risiko aber zumindest in einer neuen, am EULAR 2023 vorgestellten Studie weder bei RA noch bei PsA mit einer Behandlung mit MTX korreliert. ▲

Ralf Behrens

Quelle: Vortrag «Psoriasisarthritis – aktuelle Therapie» von Prof. Dr. Nils Venhoff, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Freiburg (D), Webinar (hybrid) von rheuma Schweiz am 19. Juni 2023 in St. Gallen.