

Das Jahr im Rückblick: Entzündliche Gelenkerkrankungen, Osteoporose, Kollagenosen

Was hat sich bewährt, was nicht so?

Aus der Fülle neuer Studien und Publikationen stellten die Referenten etliche neue Wirkstoffe, aber auch diagnostische und therapeutische Strategien bei entzündlichen Gelenkerkrankungen, Osteoporose und Kollagenosen vor.

In letzten und in diesem Jahr sind mit Remsima® und Inflectra® zwei Biosimilars von Infliximab (Remicade®) von Swissmedic zugelassen worden, wie Prof. Diego Kyburz aus Basel sagte. Von der europäischen Arzneimittelbehörde sind auch schon Biosimilars für Etanercept (Enbrel®), Adalimumab (Humira®) und Rituximab (Mabthera®) in unterschiedlichen Indikationen zugelassen worden. «Wir werden auch in der Schweiz relativ bald weitere Biosimilars haben, die uns eine grössere Vielfalt an Möglichkeiten bieten werden, die Therapie zu gestalten», so Kyburz. Sollte man Patienten, die mit einem etablierten Biologikum erfolgreich behandelt wurden, auf ein Biosimilar umstellen? Die NOR-Switch-Studie hat dies bei Patienten mit entzündlichen Gelenk- und Darm-erkrankungen für den Wechsel von Infliximab zum Biosimilar untersucht und keine Unterlegenheit gefunden sowie vergleichbare Nebenwirkungsraten der Behandlung beobachtet (1). Insbesondere wurden unter dem Biosimilar keine neuen oder anderen unerwünschten Wirkungen gesehen.

Nicht alle Januskinase-Inhibitoren sind gleich

In der oral wirksamen Klasse der Januskinase-(JAK-) Hemmer kommen weitere Wirkstoffe auf den Markt. «Wichtig zu wissen: Nicht alle JAK-Hemmer sind gleich, da sie sich in ihrer Spezifität an den bekannten vier JAK-Typen unterscheiden und dies Einfluss darauf hat, welche unterschiedlichen Zytokine gehemmt werden», betonte Kyburz (2). Mit Baricitinib (Olumiant®) ist ein selektiver JAK1- und JAK2-Inhibitor hinzugekommen. Baricitinib wurde bei Patienten mit etablierter rheumatoider Arthritis, die auf Methotrexat (MTX) nicht angesprochen hatten, mit Placebo und mit Adalimumab verglichen (3). Signifikant mehr Patienten hatten nach 12 Wochen ein ACR20-Ansprechen (primärer Endpunkt). Auch die sekundären Endpunkte fielen zugunsten von Baricitinib aus: Die radiologische Progression wurde unter Baricitinib im Vergleich zu Placebo besser beeinflusst, und die ACR20-Ansprechraten waren im Vergleich zu Adalimumab höher.

Mehr therapeutische Möglichkeiten bei Spondylitis ankylosans

Bei der Spondylitis ankylosans wurde eine Studie mit Secukinumab (Cosentyx®) publiziert (4). Es handelt sich um die Zweijahresergebnisse der MEASURE-1-Studie für diejenigen Patienten, die initial zu Secukinumab randomisiert worden waren. Das klinische Ansprechen blieb über

die ganze Dauer erhalten. Für die Patienten, bei denen nach 2 Jahren auch eine radiologische Beurteilung erfolgte, zeigte sich eine sehr geringe radiologische Progression, selbst bei initial vorhandenem Syndesmophyten oder einem deutlich erhöhten hochsensitiven CRP (hsCRP) und somit einem erhöhten Progressionsrisiko.

Auch der JAK1/3-Hemmer Tofacitinib (Xeljanz®) wurde in einer Phase-II-Studie bei aktiver ankylosierender Spondylitis im Vergleich zu Placebo untersucht (5). Die Patienten in den Tofacitinibgruppen mit unterschiedlicher Dosierung (2 × 2, 5 und 10 mg) hatten nach 12 Wochen klar höhere Ansprechraten. JAK-Inhibitoren könnten also zu einer weiteren therapeutischen Option bei Spondylitis ankylosans werden.

Therapieleitung durch systematischen Ultraschall nicht empfehlenswert

Ausgehend von der Beobachtung, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis auch in klinischer Remission bei Ultraschalluntersuchung Zeichen einer Synovitis aufweisen, hat die ARCTIC-Studie untersucht, ob der systematische Einsatz von Ultraschall bei der Nachbeobachtung von Patienten mit früher rheumatoider Arthritis, die leitlinienkonform behandelt werden, Vorteile bietet (6). Die Patienten in der Ultraschallgruppe erhielten nach 24 Monaten häufiger ein Biologikum, der prozentuale Anteil von Patienten mit radiologischer Progression und die jährlichen Progressionsraten unterschieden sich jedoch nicht von denjenigen bei Patienten ohne ultraschallgeleitete Therapie. Die ARCTIC-Autoren kommen daher zum Schluss, dass der regelmässige, systematische Einsatz von Ultraschalluntersuchungen nicht gerechtfertigt sei. Eine zweite, sehr ähnliche Studie zieht dasselbe Fazit: Muskuloskelettaler Ultraschall führt bei rheumatoider Arthritis zu intensiverer Behandlung, aber nicht zu besseren klinischen und radiologischen Verläufen (7).

Eine Fallkontrollstudie hat bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis, die mit MTX behandelt wurden, den Einfluss von Risikofaktoren auf das Erreichen einer Remission untersucht (8). Dabei ergab sich ein grosser negativer Einfluss des Rauchens auf das Therapieansprechen. Von den Nichtrauchern konnten 62 Prozent auf der MTX-Monotherapie bleiben, unter den Rauchern waren es nur 41 Prozent, die keine Therapieeskalation brauchten. «Wir sollten also unseren Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht nur den Rauchverzicht empfehlen, sondern ihnen wahrscheinlich noch weitere unterstützende Massnahmen anbieten», meinte Kyburz.

Zukünftige neue Medikamente bei Osteoporose

PD Dr. Daniel Aeberli aus Bern besprach mit Abaloparatid und Romosozumab zwei neue Wirkstoffe für die Osteoporosetherapie. Dank einem anderen Bindungsverhalten am Parathormon-Typ-1-Rezeptor wurde von Abaloparatid im Vergleich zu Teriparatid eine stärkere knochenanabole Wirkung erwartet. Die ACTIVE-Studie verglich Abaloparatid mit Placebo und mit Teriparatid (Forsteo®) als aktiver Vergleichssubstanz (9) bei postmenopausalen Frauen. Subkutan verabreichtes Abaloparatid führte zu einem stärkeren Anstieg der Knochenmineraldichte und verhütete über einen Zeitraum von 18 Monaten neue vertebrale und nicht vertebrale Frakturen im Vergleich zu Placebo signifikant besser. Eine ACTIVE-Folgestudie, in der die Patientinnen nach 18 Monaten Abaloparatid noch 24 Monate Alendronat (Fosamax® oder Generika) erhielten, bestätigte in der Interimsanalyse nach 6 Monaten die Effektivität der Therapie (10). «Was das für die Zukunft heisst, wissen wir nicht. Wir wollen sicher die 24 Monate der sequenziellen Behandlung mit dem Bisphosphonat abwarten», kommentierte Aeberli.

Mit Romosozumab lässt sich eine Sklerostinhemmung erzielen, die zu einem deutlich gesteigerten Knochenaufbau und einem geringeren Knochenabbau führt. In einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde für 12 Monate Romosozumab oder Placebo gegeben, anschliessend erhielten beide Gruppen für weitere 12 Monate Denosumab (Prolia®) verabreicht (11). Nach 12 und 24 Monaten hatten die Frauen der Romosozumabgruppe ein geringeres Risiko für neu aufgetretene Wirbelfrakturen. Dieses geringere Frakturrisiko war schon nach 1 Jahr zu beobachten. Reaktionen an der Stelle der subkutanen Injektion waren mit Romosozumab (5,2%) deutlich häufiger als mit Placebo (2,9%) oder Denosumab (3,0%).

Frakturheilung dank Osteoporosemedikamenten?

Einige Studien sind der Frage nachgegangen, ob sich die Frakturheilung durch Osteoporosemedikamente günstig beeinflussen lässt. Die Resultate sind uneinheitlich. Eine randomisierte Studie verglich während 78 Monaten Teriparatid mit Risedronat bei Patienten nach pertrochanterer Hüftfraktur (12). Teriparatid war im Vergleich zu Risedronat mit weniger Schmerzen und einer kürzeren Zeit im «Timed up and go»-Test zwischen Woche 6

und 26 assoziiert. Die anderen Parameter der Frakturheilung verhielten sich ähnlich. Allerdings waren dies alles sekundäre Endpunkte, wie die Autoren einschränken. Eine andere, kleine Studie verglich Teriparatid bei Hüftfraktur mit Placebo und fand keine Senkung des operativen Revisionsrisikos, keine Verbesserung bei den radiologischen Zeichen der Frakturheilung und auch nicht weniger Schmerzen als mit Placebo (13). Die Wirkung von Teriparatid wurde auch nach posteriorer oder transforaminaler Fusion von Wirbelkörpern bei degenerativen Erkrankungen der Lendenwirbelsäule untersucht (14). Die wöchentliche Verabreichung von Teriparatid förderte die Knochenbildung an der chirurgischen Fusionsstelle und verminderte die Knochenresorption während der frühen postoperativen Phase.

Drug Holiday nach Bisphosphonaten

Auch bei der Osteoporose hat die Treat-to-target-Therapie Einzug gehalten (15). Bei diesem Konzept werden als Therapieziele ein T-Score > -2,5, eine Senkung des Frakturrisikos und eine Frakturfreiheit über 5 Jahre postuliert. Bei Erreichen der Therapieziele stellt sich die Frage eines Drug Holiday; werden die Therapieziele nicht erreicht, muss ein Wechsel erfolgen, der zum Ziel führt. Bei postmenopausalen Frauen unter Langzeittherapie mit Bisphosphonaten, die zwar keine neuen oder erneuten Frakturen erlitten haben, aber eine tiefe Knochenmineraldichte oder ein hohes Frakturrisiko aufweisen, wird vorgeschlagen, die Bisphosphonatbehandlung weiterzuführen oder einen Wechsel auf eine alternative Therapie vorzunehmen und eine Verlaufskontrolle alle 2 bis 3 Jahre einzuplanen. Eine Verlängerung des Drug Holiday kommt in Betracht, wenn die Knochenmineraldichte um höchstens 3 Prozent abgenommen hat, die Knochenabbaubiomarker (CTX) bei 200 (-450) pg/ml liegen und keine neuen Frakturen aufgetreten sind (16). Ein Wiederbeginn der Bisphosphonatbehandlung muss erwogen werden, wenn die Knochenmineraldichte stärker ($\geq 4\%$) abgenommen hat, die CTX über 450 pg/ml liegen und neue Frakturen entstanden sind. Ein Wechsel zu Denosumab ist in dieser Situation sinnvoll, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber Bisphosphonaten bekannt ist oder eine schlechte Compliance bei oralen Bisphosphonaten zur Diskussion steht.

Die Guideline 2017 des American College of Rheumatology (ACR) zu Prävention und Therapie der glukokortikoidinduzierten Osteoporose hat erstmals eine Empfehlung zum Vorgehen bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgenommen (17). Bei Frauen unter 40 Jahren und glukokortikoidbedürftiger Erkrankung mit einer Tagesdosis $\geq 7,5$ mg Prednison und möglichem späterem Kinderwunsch wird eine orale Bisphosphonatbehandlung vorgeschlagen. Kommt diese nicht infrage, sind intravenöse Bisphosphonate oder allenfalls Denosumab mögliche Alternativen.

Wie weiter nach Denosumab?

«Das einfache Absetzen einer Behandlung mit Denosumab ist keine gute Idee, denn dann drohen multiple Frakturen», sagte Aeberli, «ferner wissen wir, dass die Kombinationstherapie von Denosumab und Teriparatid der sequenziellen Behandlung überlegen ist.» Gemessen an der Knochenmineraldichte von LWS, Hüfte und Femurhals ist der Wechsel von Denosumab auf Teriparatid demjenigen von Denosumab auf ein Bisphosphonat überlegen. Die Nachbeobachtung der DATA-Studie hat die Wichtig-

Drug Holiday in der Behandlung der Osteoporose

Wann?

Therapieziel erreicht, das heisst.: T-Score > -2,5, Frakturrisiko reduziert, keine neuen Frakturen seit 5 Jahren.

Wie lange?

Drug Holiday verlängern, wenn keine Abnahme der Knochenmineraldichte ($\leq 3\%$), CTX = 200 (-450) pg/ml und keine neuen Frakturen.

Wann wieder Bisphosphonate?

Wenn Abnahme der Knochenmineraldichte an Wirbelsäule, Schenkelhals, Gesamthüfte ≥ 4 Prozent, CTX ≥ 450 pg/ml oder neue Frakturen.

Wann Wiederbeginn mit Denosumab?

Wenn Abnahme der Knochenmineraldichte an Wirbelsäule, Schenkelhals, Gesamthüfte ≥ 4 Prozent, CTX ≥ 450 pg/ml oder neue Frakturen

und:

bekannte Nebenwirkungen unter Bisphosphonaten oder Complianceprobleme bei oralen Bisphosphonaten.

(nach [15], [16])

keit einer prompten antiresorptiven Therapie nach Absetzen von Teriparatid oder Denosumab bei postmenopausalen Frauen bestätigt. Fehlt eine solche, kommt es zum Knochenverlust. Bei einer Konsolidierungsbehandlung erfolgt unter Denosumab ein stärkerer Anstieg der Knochenmineraldichte in der Hüfte, als wenn ein Bisphosphonat eingesetzt wird (18). Eine vorgängige Bisphosphonatbehandlung kann einen partiellen Schutz vor dem Knochenverlust nach dem Absetzen von Teriparatid oder Denosumab verleihen.

Zum Vorgehen beim Absetzen von Denosumab empfiehlt die Osteoporoseplattform der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie folgendes Vorgehen: Patienten mit moderatem Frakturrisiko (< 25%), die unter 5 Jahren Denosumab frakturfrei geblieben sind, sollen 1- bis 2-mal 5 mg Zoledronat (Aclasta® oder Generika) erhalten, mit anschliessendem Drug Holiday für 1 bis 2 Jahre und eventueller Bestimmung des Knochenumsatzes. Patienten mit hohem Risiko (> 25%) oder neuen Frakturen sollen weiterhin Denosumab erhalten, und zwar während 2 Jahren in Kombination mit Teriparatid, danach weiter mit Denosumab allein und schliesslich Wechsel zu Zoledronat. Diese Empfehlungen wurden auch kürzlich in einem Positionspapier der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO) publiziert (19).

Weitere Therapieoptionen bei SLE

Bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie im Rahmen einer Kollagenose wurde der selektive orale Prostatykinagonist Selexipag (Uptravi®) untersucht, wie PD Dr. Sabine Adler aus Bern berichtete. Dabei handelte es sich um 170 Fälle von systemischer Sklerose, um 82 Fälle von systemischem Lupus erythematoses (SLE) und um 82 gemischte oder andere Kollagenosen. Im Vergleich zu Placebo wurde ein günstigerer Verlauf beim kombinierten Endpunkt aus Morbidität und Mortalität gesehen (20).

Bei Patienten mit thrombotischem Antiphospholipid-syndrom wurde Rivaroxaban (Xarelto®) mit Vitamin-K-Antagonisten verglichen (21). Die Ergebnisse seien nicht ganz einfach einzuordnen, räumte Adler ein. Das endogene Thrombinpotenzial für Rivaroxaban erreichte nämlich nicht die Nichtunterlegenheitsschwelle. Die Studie verfehlte so zwar das Ziel, unter Rivaroxaban wurden aber nicht mehr Thrombosen (oder Blutungen) beobachtet.

In einer prospektiven Kohortenstudie bei Patienten mit

aktivem Lupus erythematoses wurde Belimumab (Benlysta®) als Add-on gegeben (22). Ausgeschlossen waren Patienten mit schwerer Lupussympomatik. Unter Belimumab kam es zu einer geringeren Schubrate sowie zu einem geringeren Anstieg des prognostizierten Schadens durch die Erkrankung.

Halid Bas

Referenzen:

- Jørgensen KK et al.: Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389(10086): 2304–2316.
- O'Shea JJ et al.: JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity* 2012; 36(4): 542–550.
- Taylor PC et al.: Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376(7): 652–662.
- Braun J et al.: Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 1070–1077.
- van der Heijde D et al.: Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(8): 1340–1347.
- Haavardsholm EA et al.: Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ* 2016; 354: i4205.
- Dale J et al.: Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2016 Jun; 75(6): 1043–1050.
- Chamizo-Carmona E et al.: The effect of smoking, alcohol and caffeine on early rheumatoid arthritis outcomes. *EULAR 2017*, abstract ABO211.
- Miller PD et al.: Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316(7): 722–733.
- Cosman F et al.: Eighteen months of treatment with subcutaneous abaloparatide followed by 6 months of treatment with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: results of the ACTIVExtend trial. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(2): 200–210.
- Cosman F et al.: Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 375(16): 1532–1543.
- Aspenberg P et al.: Effects of teriparatide compared with risedronate on recovery after pertrochanteric hip fracture: results of a randomized, active-controlled, double-blind clinical trial at 26 weeks. *J Bone Joint Surg Am* 2016; 98(22): 1868–1878.
- Bhandari M et al.: Does teriparatide improve femoral neck fracture healing: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Orthop Relat Res* 2016; 474(5): 1234–1244.
- Ebata S et al.: Role of weekly teriparatide administration in osseous union enhancement within six months after posterior or transforaminal lumbar interbody fusion for osteoporosis-associated lumbar degenerative disorders: a multicenter, prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 2017; 99(5): 365–372.
- Lewiecki EM: Osteoporosis: Treat-to-Target. *Current Osteoporosis Reports*. 2017;15(2): 103–109.
- Villa JC et al.: Bisphosphonate treatment in osteoporosis: optimal duration of therapy and the incorporation of a drug holiday. *HSS J* 2016; 12(1): 66–73.
- Buckley L et al.: 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(8): 1521–1537.
- Leder BZ et al.: Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: The Denosumab and Teriparatide Follow-up study (DATA-Follow-up). *Bone* 2017; 98: 54–58.
- Meier C et al.: Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO/ASCO). *Swiss Med Wkly* 2017; 147: w14484.
- Gain S et al.: Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50(2). pii: 1602493.
- Cohen H et al.: Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016; 3(9): e426–36.
- Iaccarino L et al.: Effects of belimumab on flare rate and expected damage progression in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69(1): 115–123.

Quelle: Session III: «Das Jahr im Rückblick». Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie, 7. September 2017 in Interlaken.



Take Home Messages

- Nicht alle JAK-Hemmer sind gleich, da sie sich in ihrer Spezifität an den bekannten vier JAK-Typen unterscheiden.
- Systematisch zur Therapieleitung eingesetzter Ultraschall führt bei rheumatoider Arthritis zu intensiverer Behandlung, aber nicht zu besseren klinischen und radiologischen Verläufen.
- Mit Abaloparatid und Romosozumab werden bald zwei neue, potente Wirkstoffe in der Osteoporosebehandlung verfügbar sein.
- Auch bei der Osteoporose hat die Treat-to-target-Strategie Einzug gehalten.
- Bei postmenopausalen Frauen ist nach Absetzen von Teriparatid oder Denosumab eine prompte antiresorptive Therapie wichtig.
- Bei pulmonaler arterieller Hypertonie im Rahmen einer Kollagenose führte Selexipag zu geringerer Morbidität und Mortalität.