

Neue Studien aus der Rheumatologie

Antikörper und JAK-Inhibitoren für immer mehr Indikationen

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

RA: Vorteile für niedrig dosiertes Kortison

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) erhalten oft Glukokortikoide; allerdings kann bekanntermassen deren dauerhafter Einsatz erhebliche Nebenwirkungen verursachen. In einer randomisierten Doppelblindstudie unter Leitung von Prof. Gerd Burmester von der Charité Berlin wollte man erstmals für Rheumapatienten evaluieren, welche Auswirkungen ein schrittweises Ausschleichen der Steroide oder eine niedrigdosierte Dauertherapie nach sich ziehen (1). Alle

Interessanterweise waren schwere unerwünschte Ereignisse, wie beispielsweise Pneumonien oder Vorhofflimmern, in der kontinuierlichen Kortisongruppe signifikant seltener als in der Kortison-Stopp-Gruppe.

318 Teilnehmer erhielten den Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab plus Glukokortikoide (5 mg/Tag). Während bei einer Studiengruppe das Kortison nach 16 Wochen komplett ausgeschlichen wurde, erhielt die andere Gruppe Kortison über die gesamte 24-wöchige Studiendauer. Patienten, die durchgehend mit Kortison behandelt worden waren, zeigten gegenüber den Ausgangswerten einen signifikant besseren DAS28-ESR-Verlauf als Patienten, die das Medikament gestoppt hatten ($p < 0,0001$). Zudem erlebten letztere mehr Schübe. «Interessanterweise waren schwere unerwünschte Ereignisse, wie beispielsweise Pneumonien oder Vorhofflimmern, in der kontinuierlichen Kortisongruppe mit 3Prozentsignifikantseltener als in der Kortison-Stopp-Gruppe mit 5 Prozent», berichtete Rubbert-Roth. Um hier noch mehr zu erfahren, brauche man noch mehr Studien mit härteren Kriterien, so die Rheumatologin.

Frühe RA muss gemäss den Richtlinien normalerweise erst mit konventionellen Medikamenten wie Methotrexat (MTX) behandelt werden. Verliert man da Zeit? Ein Team um den englischen Rheumatologen Paul Emery wollte her-

ausfinden, ob eine sehr frühe Behandlung mit einem Biologikum bei Patienten mit frisch diagnostizierter RA der klassischen MTX-Therapie überlegen ist. Dazu wurden 120 therapienaive Patienten auf den TNF-Hemmer Etanercept (ETN) plus MTX oder MTX-Monotherapie randomisiert (2). Letztere konnten nach acht Wochen auch auf eine Trippel-Therapie (SSA/HCQ) eskaliert werden. Im Ergebnis konnten in Woche 48 zwischen den beiden Studienarmen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Ein sehr früher Start mit ETN scheint daher keinen Vorteil zu bringen.

Psoriasis-Arthritis:

«Das Jahr der Head-to-Head-Studien»

Erfreulicherweise wurden bei der Psoriasis-Arthritis vor kurzem mehrere direkte Wirkstoff-Vergleiche durchgeführt, weshalb Rubbert-Roth von einem «Jahr der Head-to-Head-Studien» sprach. Der erste Vergleich betraf den IL-17A-Inhibitor Secukinumab versus den TNF- α -Hemmer Adalimumab (3). In der randomisierten Doppelblindstudie konnte hinsichtlich des ACR20 (primärer Endpunkt) keine Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Adalimumab (ADA) festgestellt werden (52-Wochen-Ansprechen: 67% vs. 62%). Ähnliches galt für den ACR50 (49% vs. 45%). In Bezug auf die Hautläsionen zeigte sich jedoch eine völlig andere Situation: 65 Prozent der Patienten unter Secukinumab wiesen einen PASI90 (90-prozentige Verbesserung der Hautsymptome) auf, aber nur 43 Prozent unter ADA.

Ein ähnliches Studiendesign mit Head-to-Head-Vergleich zeigte die Studie SPIRIT. Auch hier wurde eine Behandlung mit einem Interleukin-17A-Inhibitor (Ixekizumab, IXE) einer Behandlung mit einem TNF- α -Hemmer (Adalimumab) über 24 Wochen gegenübergestellt ($n = 566$), allerdings als offene «Blinded-assessor»-Studie (4). Der primäre Endpunkt war indes ein «Composite Score», das heisst, es wurden die Ergebnisse der Gelenke zusammen mit den dermatologischen Resultaten bewertet. Entsprechend positiv war das Gesamt-Studienergebnis. Allerdings war hinsichtlich des Gelenkscores ACR50 auch in dieser Untersuchung keine signifikante Überlegenheit von Ixekizumab (IXE) gegenüber Adalimumab festzustellen. Hinsichtlich der Abheilung der

psoriatischen Hautveränderungen erwies sich jedoch auch hier der Interleukin-17A-Hemmer als überlegen: Während bei 60 Prozent unter IXE ein PASI100 (vollkommene Erscheinungsfreiheit) registriert wurde, waren es unter ADA 47 Prozent ($p > 0,001$). Ernsthafte Nebenwirkungen traten unter ADA bei 8,5 Prozent und unter IXE bei 3,5 Prozent der Teilnehmer auf.

Ankylosierende Spondylitis: Höhere ASAS40-Response durch JAK-Inhibitor

«Die therapeutischen Optionen für unsere Patienten mit ankylosierender Spondylitis sind limitiert», so die Einschätzung von Rubbert-Roth. Umso wichtiger, dass neue Studien mehr Klarheit für die Behandlung dieser Erkrankung bringen. In einer randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie (SELECT-AXIS1) wurden 187 Patienten mit aktiver radiographischer ankylosierender Spondylitis (AS) entweder mit dem Januskinase (JAK)-Inhibitor Upadacitinib 15 mg oder Plazebo behandelt (5). Nach 14 Wochen erwies sich in der Verumgruppe die ASAS40-Response gegenüber Plazebo als signifikant überlegen (52% vs. 26%, $p = 0,0003$). Auch hinsichtlich der MRT-Veränderungen zeigte Upadacitinib ein signifikant besseres Ansprechen, betonte die Rheumatologin. Positiv sei 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 Knochenmarksödeme im Beckenbereich gibt es unterschiedliche Gründe. So ist bekannt, dass nicht nur Patienten mit AS, sondern auch Marathonläufer und Frauen nach Geburt entsprechende Ödeme aufweisen können. Letzteres

«Vielleicht sollte man in der Praxis öfter daran denken, dass individuell eingestellte Schuhunterstützung Vorteile bringen kann.»

wollte man mit einer Studie näher untersuchen, in die Frauen eingeschlossen wurden, die in den vorvergangenen 12 Monaten geboren hatten, deren Niederkunft länger als zwei Jahre zurücklag oder die niemals ein Kind zur Welt gebracht hatten (6). Besonderes Augenmerk lag dabei auf dem Iliosakralgelenk. Tatsächlich wiesen Frauen, die bereits geboren hatten, mehr Knochenmarksödeme auf, wobei sich mit zunehmendem zeitlichem Abstand von der Niederkunft die Ödeme reduzierten. Lag die Geburt jedoch weniger als 12 Monate zurück, zeigten 33 Prozent von ihnen Knochenmarksödeme an den Iliosakralgelenken (Nulliparae: 14%). Von ihnen erfüllten 75 Prozent die ASAS-MRI-Kriterien für eine Sakroiliitis. Das Fazit der Autoren: Die Betrachtung von Knochenmarksödem alleine kann zu falsch positiven Resultaten führen. Für die Praxis bedeute das, dass während der Anamnese immer auch nach möglichen Geburten im vergangenen Jahr gefragt werden sollte, so Rubbert-Roth.

Arthrose: Durch verstellbare Sohlen weniger Schmerzen

Auch zur Arthrose wurden interessante neue Studien in den vergangenen 12 Monaten veröffentlicht. So wollte man in einer internationalen Untersuchung unter der Federführung von Stephan Reichenbach wissen, ob individuelle biomechanische Schuhe in der Lage sind, die auf Kniearthrose zurückgehenden Knieschmerzen zu lindern (7). Dafür erhielten 220 Teilnehmer mit symptomatischer, radiologisch gesicherter Kniearthrose entweder Schuhwerk mit individuell einstellbaren biomechanischen Einlagen an der Aussensohle oder normale Einlagen ohne solche einstellbaren Sohlenschalen. Tatsächlich zeigten die einstellbaren Sohlen bei den Patienten nach 12 und 24 Wochen eine signifikante Reduktion der Schmerzen (WOMAC pain subscore), nämlich beim biomechanischen Schuhwerk von 4,3 nach 1,3 und bei der Kontrollgruppe von 4,0 nach 2,6. Auch die funktionellen Fähigkeiten (WOMAC physical function subscore) waren durch das biomechanische Schuhwerk signifikant verbessert. Fazit von Rubbert-Roth: «Vielleicht sollte man in der Praxis öfter daran denken, dass individuell eingestellte Schuhunterstützung solche Vorteile bringen kann.»

Auch eine Phase-II-Studie zur medikamentösen Behandlung der Arthrose brachte neue Erkenntnisse. In einer Post-hoc-Analyse der FORWARD-Studie wollte man an über 500 Patienten mit Kniearthrose die Veränderungen am femororbitalen Knorpel nach mehrmaliger Injektion des rekombinanten humanen Fibroblasten-Wachstumsfaktors Sprifermin untersuchen. Tatsächlich zeigte die höchste Dosierung (100 µg, 3 × wöchentlich, alle 6 Monate) im Vergleich zu Plazebo eine signifikante Verdickung des Knorpels im Knie (Differenz 334 µm) – und zwar unabhängig von der Lokalisation. «Diese Arbeit ist konzeptionell sicherlich sehr spannend, und wir können nur hoffen, dass weitere Studien folgen», erklärte die Rheumatologin.

Systemischer Lupus erythematodes: Neuer Antikörper am Start

Bei dem gegen 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 erythematodes (SLE) nicht erreicht. Nachdem man in einer weiteren Phase-III-Studie (TULIP-2) das BILAG- statt SRI-4-Ansprechen als primären Endpunkt anvisiert hatte, konnten signifikante Verbesserungen gezeigt werden (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 in der Anifrolumab-Gruppe, aber nur 31,5 Prozent der Plazebogruppe den primären Endpunkt, nämlich ein BICLA-Ansprechen ($p = 0,001$). Auch die sekundären Endpunkte, wie etwa die Steroidreduktion (51,5% vs. 30,2%; $p = 0,014$) oder das CLASI-Ansprechen ≥ 50 Prozent (49,0% vs. 25,0%; $p = 0,039$) wurden erfüllt. Zudem verringerte sich, zumindest numerisch, die jährliche Schubrate. Auch schwere Nebenwirkungen traten seltener unter Verum als unter Plazebo auf (8,3% vs. 17,0%). Allerdings wurden mehr Zoster-Fälle registriert (7,2% vs. 1,1%).

Eine Steroidreduktion ist sicher gut in Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen. Wie beeinflusst sie jedoch den Krankheitsverlauf? 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 Erhaltungstherapie-Gruppe einen Schub erlebten als in der Steroid-Stopp-Gruppe (4 vs. 17; RR = 0,2 p = 0,003). 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. Daher sei hier das letzte Wort noch nicht gesprochen, so Rubbert-Roth.

In einer weiteren Arbeit nahm man sich der Frage an, welchen Einfluss Antimalariamittel (z.B. Hydroxychloroquin) auf die Präeklampsie-Häufigkeit bei schwangeren SLE-Patientinnen haben (11). Dazu wurden prospektiv 316 Schwangerschaften von Frauen mit SLE näher untersucht. Ergebnis: Prädiktiv für eine Präeklampsie waren eine vorherige Lupusaktivität (RR = 2,7) oder ein Schub (RR = 3,0); als schützend erwies sich dagegen der Einfluss von Antimalariamitteln (RR = 0,21; p < 0,001). Rubbert-Roth: «Das sollte ein weiterer Grund sein, die Patientinnen zu motivieren, die Medikation fortzuführen.»

Sjögren-Syndrom: Kombinationstherapie und neuer Antikörper

In einer kleinen plazebokontrollierten doppelblinden Phase-II-Studie wurden 29 Patienten mit Sjögren-Syndrom über 24 Wochen täglich mit einer Kombination aus Leflunomid (20 mg) und Hydroxychloroquin (400 mg) oder mit Plazebo behandelt (12). Die Teilnehmer wiesen alle einen ESSDAI (Sjogren's syndrome disease activity index) von über 5 auf. Ab Woche 8 konnte in der Verumgruppe ein Abfall des ESSDAI beobachtet werden (ab Woche 16 signifikant), während der Score bei den mit Plazebo behandelten Patienten wieder anstieg (nach 24 Wochen p > 0,003). Die Autoren schlagen vor, einen solchen Therapieansatz in einer grösseren Studie zu untersuchen.

Auch 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 zeigte eine niedrige subkutane Dosierung (3mg/kg) wenig Wirkung (13). Dagegen wies eine höhere intravenös applizierte Dosierung (10 mg/kg) signifikante Unterschiede im Vergleich zu Plazebo auf, nämlich eine mittlere Reduktion von 5,21 Punkten (ESSDAI). Die sei möglicherweise ein erfolgsversprechender Therapieansatz, so die Spezialistin. Die Zahl der Nebenwirkungen von Verum und Plazebo unterschieden sich nicht signifikant.

Myositis: Verbesserungen durch Baricitinib

Zur Therapie der juvenilen Dermatomyositis wurden mehrere Case Reports vorgelegt (14). Vier junge Patienten mit IFN-Signatur und aktiver Myositis hatten drei bis sechs gescheiterte Therapien mit Immunsuppressiva hinter sich. Die Patienten bekamen 4 bis 8 mg des JAK-Inhibitors Baricitinib pro Tag. Bereits nach vier Wochen zeigten zwei Patienten MMT-8- und MRI-Verbesserungen, nach 24 Wochen war bei

allen ein deutliches Ansprechen zu beobachten. Daher könnte zukünftig Baricitinib möglicherweise eine Therapiealternative bei juveniler Dermatomyositis sein.

Systemische Sklerose: Neue Therapieansätze

Eine nach den Worten von Rubbert-Roth sehr wichtige Untersuchung wurde zur Therapie der systemischen Sklerose vorgelegt (15). In die internationale, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie wurden 210 Patienten eingeschlossen, die eine Erkrankungsdauer von unter 5 Jahren und ein mRSS von 10 bis 35 aufwiesen. Sie wurden entweder mit dem IL-6-Antagonisten Tocilizumab oder Plazebo behandelt. Dabei war nach 48 Wochen eine tendenzielle, aber nicht signifikante Besserung unter Tocilizumab im LSM-Score zu beobachten. Hingegen zeigte die pulmonale Situation (FVC%) einen im Vergleich zu Plazebo signifikanten Benefit für die Tocilizumab-Behandelten (p = 0,002).

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

Vaskulitis: Plasmaaustausch ohne Wirkung

In die lange erwartete 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, und zwar Cyclophosphamid oder Rituximab, versorgt. Die Teilnehmer erhielten entweder einen Plasmaaustausch oder nicht, eine Standard-Steroidbehandlung oder eine reduzierte Steroidbehandlung. Es zeigte sich im 7-Jahres-Follow-up, dass ein Plasmaaustausch im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht zu einer Reduktion der Mortalität aufgrund terminalen Nierenversagens führte (28,4% vs. 31,0%). Die Reduktion der Steroide hingegen war im Vergleich zur Standarddosierung hinsichtlich der Todesraten oder terminalen Nierenversagens (ESKD) ohne Nachteil.

In einer weiteren Studie bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis wurde die Induktionsphase einer Rituximab-Therapie unter die Lupe genommen (18). Die 188 Patienten hatten einen Rückfall ihrer Erkrankung erlitten und wurden dann über vier Monate viermal mit Rituximab plus Kortikosteroiden behandelt. Von ihnen erreichten 171 (90%) eine Remission nach vier 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 Relapse-Patienten demonstrieren, so die Autoren. ▲

Klaus Duffner

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

Referenzen:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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>.
7. 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.
8. 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.
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 (RepurpSS-I): 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, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Adults With Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology* 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.