J. Miner. Stoffwechs. Muskuloskelet. Erkrank.
2020 · 27:167–170
<https://doi.org/10.1007/s41970-020-00138-2>
Online publiziert: 3. November 2020
© Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von
Springer Nature 2020

Wechsel TNF-alfa-Inhibitor auf IL-17-Inhibitor, wer ist als Erster Zweiter?

Originalpublikation

Xu Y et al (2020) Association of previous treatment with anti-tumour necrosis factor inhibitors with the effectiveness of secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa449>

Zusammenfassung

Die Datenbanken PubMed, EMBase, Cochrane-Bibliothek sowie auf [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) wurden durchsucht, um systematisch die Wirksamkeit von Secukinumab bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis (PsA), die zuvor eine Behandlung mit TNF-Inhibitor erhalten hatten, zu untersuchen.

Sechs randomisierte kontrollierte Studien wurden eingeschlossen, in denen die Wirksamkeit von Secukinumab bei vorheriger Behandlung mit TNF-alfa-Inhibitoren gezeigt wird. Unter den Patienten, die einer vorherigen TNF-alfa-Inhibitoren-Behandlung ausgesetzt waren ($n=738$), erreichten 33,7 % (249/738) der Patienten ein ACR20-Ansprechen. Im Gegensatz dazu erreichten in der TNF-alfa-naiven Gruppe ($n=1754$) 49,8 % (873/1754) der Patienten ein ACR20-Ansprechen. Die vorherige Behandlung mit TNF-alfa-Inhibitoren war signifikant mit einer schlechteren Reaktion auf Secukinumab im Vergleich zur anti-TNF-naiven Gruppe mit einer Effektgröße von 2,09 (95 % CI: 1,69, 2,58) verbunden.

Kommentar

Einige Patienten profitieren von einem Wechsel nach Versagen eines TNF-alfa-

Raimund Lunzer

Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg, Graz, Österreich

News-Screen Rheumatologie

Inhibitoren auf Secukinumab, aber eine frühere TNF-alfa-Inhibitoren-Behandlung ist mit einer schlechteren Wirksamkeit von Secukinumab verbunden.

„Kopf-an-Kopf“ – diesmal für IL-17-Inhibitor Ixekizumab!

Originalpublikation

Smolen JS et al (2020) Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52. *Ann Rheum Dis* 79(10):1310–1319. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217372>

Zusammenfassung

Dies ist eine echte Vergleichsstudie (SPIRIT) über 52 Wochen zwischen Ixekizumab (IXE) als IL-17-Inhibitor und Adalimumab (ADA) als mittlerweile Standardvertreter der TNF-alfa-Inhibitoren. Analysiert wurden 566 Psoriasis-Arthritis-Patienten, mit dem primären Endpunkt einer Verbesserung der Haut, als PASI 100 und gleichzeitig(!) von Seiten der Gelenke mit einer Verbesserung des ACR50, somit ein kombinierter Endpunkt.

Selbstverständlich wurden die Sicherheitsparameter erhoben, aber auch die begleitende Notwendigkeit einer csDMARD-Therapie, vorzugsweise Methotrexat. Ein signifikant höherer Anteil der Patienten mit IXE gegenüber ADA erreichte den primären Endpunkt ACR50 und PASI 100, 39 % gegenüber 26 %. Es gab keine neuen Sicherheitssignale. Deutlich besser schneidet Ixekizumab an der Haut ab, und ist mindestens so effektiv wie ADA bei muskuloskelettalen Manifestationen. Ixekizumab war auch ohne Methotrexat so wirksam wie Adalimumab in Kombination mit Methotrexat.

Kommentar

Diese sehr große Studie ist sehr interessant, da ein direkter Vergleich und nicht Netzwerkanalysen herangezogen werden, um eine Überlegenheit darzustellen. Die Domäne der IL-17-Inhibitoren ist sicher die Haut, gegenüber den TNF-alfa-Inhibitoren. An den Gelenken sind IL-17-Inhibitoren sicher nicht unterlegen.

1. Kleine Anmerkung: Um an die Wirksamkeit von Ixekizumab bzgl. der Gelenke heranzukommen, benötigt Adalimumab Methotrexat. Nicht ohne Bedeutung für die Praxis!
2. Die Differenzierung zwischen dominantem Befall der Psoriasis vulgaris ist aber wichtig, denn zu anderen Biologika, z. B. Guselkumab, ist dann Ixekizumab nicht mehr so überlegen ... [1].

Thrombosen und Lungenembolien unter JAK Hemmer – eine besondere Geschichte?

Originalpublikation

Mease P et al (2020) Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann Rheum Dis* 79:1400–1413. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216761>

Dörner T (2020) Editorial. Lessons from tofacitinib in patients with cardiovascular risk factors: increased pulmonary embolism or isolated (thrombotic) pulmonary occlusion rates? *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218915>

Editorial von dem Berliner Experten Thomas Dörner zum Thema JAK-Hemmer und Thrombosen. Entzündung und Gerinnung sind eng miteinander verbunden und führen zu einer höheren pro-

Abb. 1 ▲ Triad of VTE risk assessment requires consideration of individual patient factors, underlying disease (including potential disease activity) and risks related to medication/treatment. With regard to patient risks, the study by Mease et al., reports that elevated cardiovascular (ATE) risks may contribute disproportionately to increased PE rates under 10 mg tofacitinib dose. This might indicate a potential segregation from conventional thrombophilic factors. *DVT*, deep vein thrombosis, *PE*, pulmonary embolism, *VTE*, venous thromboembolic event. Reproduced from [2] with permission from BMJ Publishing Group Ltd

koagulatorischen Aktivität während der Immunaktivierung, was mit dem Konzept der Thromboinflammation übereinstimmt.

Es ist an der Zeit, entzündliche rheumatische Erkrankungen als anhaltende Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTEs) zu betrachten. Inhibitoren der Tyrosinkinase (JAKs) sind mit verstärkten VTE-Nebenwirkungen verbunden, während andere Verbindungen TNF- α -Inhibitoren und IL-6R-Antagonisten dies nicht tun. Zusätzliche epidemiologische Studien werden jedoch benötigt, um Risiken und Vorkommen von thromboembolischen Ereignissen besser einschätzen zu können, auch dann therapeutische Entscheidungen für eine angemessene primäre und möglicherweise sekundäre Prophylaxe zu ermöglichen.

Tofacitinib ist ein Janus-Kinase-Hemmer zur Behandlung von rheumatoider Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis (PsA) und Colitis Ulcerosa und wurde bei Psoriasis (PsO) untersucht. Die routinemäßige Pharmakovigilanz einer laufenden offenen Tofacitinib-RA-Studie mit blindem Endpunkt (Studie A3921133; NCT02092467) bei Patienten mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib, im Alter von ≥ 50 Jahren und mit einem kardiovaskulären Risikofaktor (!), ergab eine höhere Häufigkeit von Lungenembolien im Vergleich zu Patienten, die Inhibitoren des Tumornekrosefaktors erhielten. Damit wurde die Identifizierung eines Sicherheitssignals für Tofacitinib dokumentiert.

Berichtet wird über die Inzidenz von tiefen Venenthrombosen (DVT), Pulmonalembolien (PE), venösen Thromboembolien und arteriellen Thromboembolien

(ATE) aus den Tofacitinib RA, PsA- und PsO-Entwicklungsprogrammen und Beobachtungsstudien. Daten aus einer Sicherheitsanalyse der Studie A3921133 werden separat angegeben. Die Inzidenzrate (IRs) mit Ereignissen pro 100 Patient-jahre/Exposition wurden für DVT, PE, VTE und ATE berechnet.

Ergebnisse: 12.410 mit Tofacitinib behandelte Patienten wurden eingeschlossen. Die IRs (95 % CI) der thromboembolischen Ereignisse unter den Tofacitinib-Kohorten aller Tofacitinib-Kohorten mit 5 mg bzw. 10 mg zweimal täglich behandelten Patienten mit RA betrugen zwischen IR 0,06–0,52/100py.

In den Datenbanken wurden keine Signale für eine unverhältnismäßige Meldung von DVT, PE oder ATE mit Tofacitinib identifiziert.

Kommentar

Pfizer war sehr mutig, eine Hochdosis-Tofacitinib-Therapie bei Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor zu starten. Diese Beobachtungsstudie mit mehr als 8000 Patienten ist noch im Lauf. Diese 10 mg 2 $\times$ 1 Tofacitinib-Therapie ist in der RA-Behandlung gar nicht zugelassen. Aufgefallen sind diese thromboembolischen Ereignisse nur, weil die Patienten unter TNF- α -Inhibitoren so geringe Ereignisse aufwiesen. Da diesen Zusammenhang bisher keiner schlüssig darstellen kann, wurden diese Warnhinweise ausgegeben. Warnhinweise bedeuten aber keine Kontraindikation! Die entzündlichen Erkrankungen sind auf alle Fälle ein sehr hoher Risikofaktor (■ Abb. 1).

Abb. 2 ▲ Alveolar inflammation in COVID-19. **a** In mild disease, the adaptive immune response leads to the clearance of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from the lung. **b** In severe coronavirus disease 2019 (COVID-19), an excessive or uncontrolled innate immune response leads to a cytokine storm and acute respiratory distress syndrome (ARDS). AT1 alveolar type 1, AT2 alveolar type 2, BMM bone-marrow-derived macrophage, GM-CSF granulocyte–monocyte colony-stimulating factor, IFN interferon, PAMPs pathogen-associated molecular patterns, pDC plasmacytoid dendritic cell, PMN polymorphonuclear granulocyte. Reprinted by permission from [3]. © 2020

JAK-Hemmer und Tuberkulose – vernachlässigbar?

Originalpublikation

Cantini F et al (2020) Systematic review on tuberculosis risk in patients with rheumatoid arthritis receiving inhibitors of Janus Kinases. *Expert Opin Drug Saf* 19(7):861–872. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1774550>

Zusammenfassung

Die Janus-Kinase-Inhibitoren Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib und Filgotinib stellen eine neue Klasse synthetischer zielgerichteter Medikamente zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen dar. In dieser Übersicht wurde das Risiko des Auftretens einer aktiven Tuberkulose (TB) bei Patienten, die JAK-Inhibitoren erhielten, bewertet. Daten, die bis zum Februar 2020 vorlagen, wurden überprüft. Insgesamt wurden nur 40 TB-Fälle berichtet (22 Tofacitinib, 10 Baricitinib, 5 Upadacitinib, 3 Filgotinib).

Nur 1 von 89 registrierten Fällen bei Tofacitinib- und Baricitinib-Exposition trat in Ländern mit mittlerem oder hohem TB-Risiko auf, und die meisten Fälle waren wahrscheinlich auf die erste Exposition gegenüber *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) zurückzuführen. Obwohl bei Patienten, die Upadacitinib und Filgotinib erhielten, keine Fälle beobachtet wurden, sind Langzeitstudien und Daten aus der Praxis erforderlich, um das mit den beiden Arzneimitteln verbundene TB-Risiko genauer zu untersuchen.

Kommentar

Die verfügbaren Daten zu den JAK-Inhibitoren deuten auf ein sehr geringes Risiko für das Auftreten einer aktiven TB in Gebieten mit geringer Endemie hin.

Aus der Diskussion mit den IL-17-Inhibitoren, wo bekannt ist, dass keine Reaktivierung auftritt, ist es bis auf eine einzelne Abteilung noch zu keinem internationalen Konsens gekommen, ein TB-Screening auszusetzen.

Harnsäure – wie tief darf es denn sein ... ?

Originalpublikation

D'Silva KM et al (2020) Hypouricemia and Mortality Risk in the United States General Population. *Arthritis Care Res.* <https://doi.org/10.1002/acr.24476>

Die jüngsten Empfehlungen der Europäischen Liga gegen Rheuma (EULAR) für Gicht raten davon ab, die Serumharnsäure unter 3 mg/dl über längere Zeiträume zu senken. Während asiatische Kohortenstudien eine höhere Mortalität bei Personen mit extrem niedrigen Harnsäurewerten berichteten, sind nicht-asiatische Daten rar und der klare Zusammenhang zwischen Hypourikämie, kardiovaskulärem Risiko und Mortalität bleibt unklar.

Unter Verwendung der National Health and Nutrition-Examination-Survey (NHANES) von 1988–1994 und 1999–2008 untersuchten die Autoren die Beziehungen zwischen Harnsäure und

Gesamtmortalität bei 41.807 Erwachsenen in den USA. Berechnet wurde die Hazard Ratio (HR) im Vergleich zu einem Referenz-Harnsäure-Wert von 5–6 mg/dl. Bei Frauen gab es kein höheres Mortalitätsrisiko bei Serumharnsäurewerten <3 mg/dl (HR 1,09; 95 %-Konfidenzintervall 0,92–1,28). Bei Männern bestand aber ein um 28 % höheres Mortalitätsrisiko bei Serumharnsäurewerten <4 mg/dl (HR 1,28, 95 % CI 1,13–1,45) und eine fast dreimal höhere Mortalität aufgrund von Diabetes (HR 2,89, 95 % CI 1,59–5,23).

Kommentar

Bei Frauen fanden die Autoren langfristig kein erhöhtes Risiko, aber bei Männern doch deutlich. Wobei die Autoren den Zusammenhang einer übermäßigen Gesamtmortalität und der diabetesbedingten Mortalität diskutieren, die teilweise auf die urikosurische Wirkung der Hyperglykämie bei unkontrolliertem Diabetes zurückzuführen sein kann.

Kleine Ergänzung: In Kürze werden die Daten der FAST-Studie veröffentlicht, wo der Zusammenhang zwischen der harnsäuresenkenden Therapie und kardiovaskulären Ereignissen zwischen den Therapien mit Allopurinol und Febuxostat untersucht wurde. Die Gichtarthritis mit der assoziierten Hyperurikämie ist sicher anderes zu werten als eine alleinige Hyperurikämie ohne Symptome!

COVID-19 + Hyperinflammation: durch rheumatologische „Perspektiven“ tangierbar?

Originalpublikation

Schett G, Manger B et al (2020) COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 16:465–470

Zusammenfassung

Die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) ist eine Infektionskrankheit, die durch das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus 2 verursacht wird, vorwiegend die Lunge betrifft und unter bestimmten Umständen zu einer übermäßigen oder unkontrollierten Immunaktivierung und Zytokinreaktion

in Alveolarstrukturen führt (■ Abb. 2). Das Muster der in COVID-19-induzierten proinflammatorischen Zytokine weist Ähnlichkeiten mit denen auf, die bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis angestrebt werden. Derzeit laufen mehrere klinische Studien, in denen die Auswirkungen der Hemmung von IL-6, IL-1 β , TNF oder der gezielten Zytokinsignalisierung über die Janus-Kinase-Hemmung bei der Behandlung von COVID-19 getestet werden. Trotz dieser Ähnlichkeiten induzieren COVID-19 und andere durch das Zoonose-Coronavirus vermittelte Krankheiten keine klinische Arthritis, was darauf hindeutet, dass sich eine lokale entzündliche Nische in den Alveolarstrukturen entwickelt und den Krankheitsprozess antreibt. COVID-19 stellt aus mehreren Gründen eine Herausforderung für Patienten mit entzündlicher Arthritis dar, insbesondere aus Gründen der Sicherheit von Immuninterventionen während der Pandemie.

Kommentar

Sehr schöne Übersicht über die derzeit laufenden Studien zu COVID-19 und dass sich die komplexen Inflammationsprozesse in den Alveolen denen im Gelenk ähnlich sind. Vorläufige Daten deuten nicht darauf hin, dass Patienten mit entzündlicher Arthritis ein erhöhtes Risiko für COVID-19 haben und somit die immunmodulierende Therapie beendet werden sollte!

Korrespondenzadresse

OA Dr. Raimund Lunzer

Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg
Bergstraße 27, 8020 Graz, Österreich
raimund.lunzer@bbegg.at

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Literatur

1. Blauvelt A et al (2020) A Head-to-Head Comparison of Ixekizumab Versus Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 24-Week Efficacy and Safety Results from a Randomised, Double-Blinded Trial. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/bjd.19509>
2. Dörner T (2020) Lessons from tofacitinib in patients with cardiovascular risk factors: increased pulmonary embolism or isolated (thrombotic) pulmonary occlusion rates? *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218915>
3. Schett G, Manger B et al (2020) COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 16:465–470