

EULAR 2020: Aktuelle klinische Daten zu TNF-Inhibitoren und neue Perspektiven in der Rheumatologie

TNF-Inhibitoren und weitere Biologika sind heute etablierter Bestandteil einer leitliniengerechten Versorgung bei verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen. Zunehmend verfügbare kostengünstigere Anti-TNF-Biosimilars ermöglichen einem größeren Anteil der Patienten, von diesen hochwirksamen Therapieoptionen zu profitieren. Zahlreiche aktuelle Studien beschäftigen sich mit der Optimierung und Personalisierung der Behandlung unter Praxisbedingungen. Dies schlägt sich auch in den Themen nieder, die anlässlich des Jahreskongresses der European League Against Rheumatism (EULAR) diskutiert wurden. Im Rahmen einer von Biogen unterstützten virtuellen Meet-the-Expert Veranstaltung wurden ausgewählte EULAR-Beiträge vorgestellt und kommentiert.

Real-world-Daten zu Anti-TNF-Biosimilars bei rheumatologischen Indikationen

Prof. Dr. Frank Buttgerit, leitender Oberarzt der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin (CCM) stellte 6 ausgewählte EULAR-Abstracts zum aktuellen Forschungsstand bei TNF-Inhibitoren und neuen Perspektiven in der Rheumatologie vor. Seit der Einführung von Anti-TNF-Biosimilars werden mehr und mehr Daten aus dem Praxisalltag erhoben, insbesondere zur Umstellung auf Biosimilars. In der laufenden französischen nicht-interventionellen Kohortenstudie PERFUSE wurden bisher über 24 Monate Daten von insgesamt 1374 Patienten erhoben, die das Infliximab (IFX)-Biosimilar SB2 (Flixabi™) erhalten. In den rheumatologischen Studienkohorten (n=500) wurden erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis (PsA) oder ankylosierender Spondylitis (AS) eingeschlossen, die nach September 2017 eine Therapie mit SB2 in der klinischen Praxisroutine begannen, entweder als erste IFX-Therapie oder nach Umstellung vom IFX-Referenzprodukt oder einem anderen IFX-Biosimilar.

Die nun vorgestellten Ergebnisse einer Interimsanalyse zeigen, dass die Umstellung keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Krankheitsaktivität hatte (1). „Patienten mit RA, PsA und AS konnten erfolgreich von einem anderen IFX-Präparat ohne Verlust der Krankheitskontrolle umgestellt werden. Sicherheitsbedenken traten dabei nicht auf“, kommentierte Buttgerit. Die Mehrheit der Patienten setzte die Therapie mit SB2 bis Monat 12 fort: Die 12-Monats-Persistenzraten lagen bei 73,8% (95%-KI: 61,5;84,0), 76,2% (95%-KI: 60,5;87,9) bzw. 71,5% (95%-KI: 65,6;76,9) bei Patienten mit RA, PsA und AS.

Im Rahmen der großen paneuropäischen Studie PROPER sollen auch zur Umstellung auf das Adalimumab (ADA)-Biosimilar SB5 (Imraldi™) Real-world-Daten generiert werden. Geplant ist der Einschluss von insgesamt 1.200 Patienten u.a. in den Indikationen RA, AS und PsA aus 6 europäischen Ländern, darunter auch Deutschland. Ergebnisparameter sind u.a. klinische Charakteristika, Krankheitsaktivitäts-Scores, klinische Behandlung und Zufriedenheit der Patienten im Zeitverlauf. Die jetzt vorgestellte Interimsanalyse erlaubt einen ersten Einblick in eine aktuelle Kohorte von Patienten mit länger bestehender Erkrankung (2). „Mit weiterer Rekrutierung und längerem Follow-up wird die Studie relevante Ergebnisse zur Umstellung vom Referenzarzneimittel auf das Adalimumab-Biosimilar in der Praxis generieren“, erläuterte Buttgerit.

JIA-Patienten profitieren von früher Therapie mit Etanercept

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) als häufigste chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankung bei Kindern und jungen Erwachsenen erfordert eine konsequente Behandlung, um Folgeschäden und bleibende Funktionsverluste zu vermeiden. Biologische Krankheits-modifizierende Antirheumatika (bDMARDs) sind eine etablierte Therapieoption bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf. Dabei ist Etanercept (ETA) in

Deutschland das am meisten verordnete bDMARD. Eine Auswertung von Daten aus den 2 laufenden prospektiven Registern BiKeR und JuMBO (Follow-up Studie zu BiKeR mit Patienten ab dem 18. Lebensjahr) liefert nun aktuelle Informationen zur Therapieadhärenz mit ETA unter besonderer Berücksichtigung der Verläufe nach Absetzen und Wiederbehandlung.

In die Analyse gingen die Daten von 2.500 Patienten ein, darunter 1.779 mit ETA behandelte Patienten. Die Therapie wurde in 710 Fällen (41,2%) wegen unzureichender Wirksamkeit im ersten Zyklus beendet. Im zweiten Zyklus waren die Abbruchraten ähnlich.

332 Patienten, darunter 209 mit ETA-Monotherapie beendeten die Therapie aufgrund des Erreichens einer Remission. Prädiktoren für ein Therapieende waren jüngeres Lebensalter (HR=1,08; $p<0,001$), persistierende Oligoarthritis (HR=1,89; $p=0,004$), kürzere Dauer zwischen JIA-Manifestation und Beginn der Therapie (HR=1,10; $p<0,001$) und gutes Therapieansprechen innerhalb der ersten 6 Monate (HR=1,11; $p<0,001$).

In dieser Population trat bei 77% ($n=161$) nach einer mittleren Dauer von 12,1 Monaten (Standardabweichung 13,7) ein Rezidiv auf. 129 Patienten begannen eine weitere bDMARD-Therapie, darunter 117 mit ETA. 70% der Patienten erreichten erneut eine Remission und 20% beendeten die Therapie abermals (3). „Diese Registerdaten bestätigen die gute Wirksamkeit von ETA bei JIA, selbst nach Wiederbehandlung und zeigen uns wie wichtig eine frühzeitige effiziente Therapie ist“, führte Buttgerit aus.

Biologika-Therapien zeigen günstige Einflüsse auf komorbiditätsbedingte Risiken

Ein Großteil der RA-Patienten weist Komorbiditäten auf, darunter unter anderem kardiovaskuläre Erkrankungen (4). Daher beschäftigen sich zahlreiche aktuelle (Register-)Studien mit dem Einfluss krankheitsmodifizierender Therapien auf das Risiko von Begleiterkrankungen.

So wurde etwa an einer prospektiven Langzeit-Kohorte aus dem deutschen Register RABBIT das Risiko für venöse thromboembolische (VTE) Ereignisse bei RA-Patienten untersucht (5). Frühere Daten hatten gezeigt, dass eine kurze Anwendungsdauer von bDMARDs bis zu 180 Tage im Vergleich zu konventionellen systemischen (cs)DMARDs mit einem erhöhtem VTE-Risiko assoziiert war, eine Langzeitanwendung von mehr als 730 Tagen hingegen mit vermindertem Risiko (6). Zudem gibt es Hinweise auf eine protektive Wirkung von TNF-Inhibitoren aus Beobachtungsstudien bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (7). In die vorliegende Analyse gingen Daten von Patienten mit Beginn einer bDMARD-Therapie zwischen 01/2009 und 04/2019 und mindestens einer Follow-up-Untersuchung ein (5). „Die Behandlung mit TNF-Inhibitoren reduziert – im Vergleich zu csDMARDs – signifikant das Risiko für schwere VTE-Ereignisse“, so Buttgerit. Die HR betrug 0,53 (95%-KI: 0,33-0,86). Auch eine bessere körperliche Verfassung war mit einer Risikoreduktion assoziiert. Risikofaktoren für schwere VTE-Ereignisse waren Alter > 65 Jahre und hohe Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) (5).

Eine hohe Krankheitsaktivität bei RA ist ein Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Ob das Erreichen einer Remission nach 6 Monaten Auswirkungen auf das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen hat, wurde auf Basis der prospektiven multizentrischen Studie NOR-DMARD anhand eines großen Patientenkollektivs untersucht. Bei insgesamt 3.251 Patienten, entsprechend 5.784 Patientenjahren, traten 65 kardiovaskuläre Ereignisse auf. Patienten unter bDMARD-Therapie, die bis zum 6-Monats-Follow-up eine Remission erreichten, hatten ein geringeres CVD-Risiko im Vergleich zu Patienten ohne Remission (8). „Diese Registerstudie zeigt auf Basis einer großen Patientenzahl, dass sich durch Erreichen einer Remission gleichzeitig auch das kardiovaskuläre Risiko senken lässt“, so Buttgerit.

Der Nachweis Anti-citrullinierter Protein-Antikörper (ACPA) gilt bei Patienten mit RA als Hauptrisikofaktor für lokale und systemische Knochenverluste. Bei Patienten mit früher RA wurde bereits bei Krankheitsmanifestation eine verminderte systemische Knochenmineraldichte in Verbindung mit ACPA-Positivität nachgewiesen (9). Bislang war unklar, ob dieser negative Einfluss von ACPA trotz erfolgreicher RA-Behandlung im weiteren Verlauf anhält. Zu dieser Fragestellung untersuchte eine italienische Studie an einer Kohorte von 100 konsekutiven Patienten mit früher RA (Symptome < 12 Monate) den Langzeitverlauf des systemischen Knochenverlusts nach Beginn einer DMARD-Therapie gemäß den Prinzipien Treat-to-target und Tight-control. Zu Beginn und nach 24 Monaten erfolgte eine Knochendichtemessung im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWS, L1-L4) und Hüfte.

Multivariate Analysen ergaben, dass ACPA trotz optimaler Krankheitskontrolle weiterhin zu fortschreitenden Knochendichteverlusten führte, selbst bei Bereinigung bezüglich Störfaktoren wie Alter, Geschlecht, kumulative Steroid-Dosis oder Bisphosphonat-Therapie (jeweils $r = -0,126$; $p=0,04$ an LWS und Femurhals) (10). „Konsequente Treat-to-target Therapie im frühen Krankheitsstadium kann dazu beitragen den systemischen Knochensubstanzverlust zu verhindern. Trotz optimaler Krankheitskontrolle bleibt eine ACPA-Positivität auch im

Krankheitsverlauf weiterhin mit fortschreitendem Verlust der systemischen Knochendichte assoziiert“, betonte der Experte.

Quelle: Biogen