

# ACR 2023: Update

---

## Axiale Spondyloarthritis und Psoriasis-Arthritis

---

### Nutzen wiederholter Durchführung von bildgebenden Untersuchungen beim Verdacht auf axiale Spondyloarthritis

Im Rahmen der SpondyloArthritis-Caught-Early(SPACE)-Kohorte, die Patienten mit Verdacht auf frühe axiale Spondyloarthritis (axSpA) mit chronischen Rückenschmerzen unter 2 Jahren Dauer untersuchte, wurde jetzt der Nutzen wiederholter Beurteilungen von SpA-Merkmalen einschließlich der Magnetresonanztomographie (MRT) über 2 Jahre untersucht.

Insgesamt wurden 552 Patienten eingeschlossen. Eine definitive axSpA wurde bei 175 (32 %) Patienten zu Baseline (BL) und bei 165 (30 %) nach 2 Jahren festgestellt. Von den 175 Patienten mit definitiver axSpA zu BL behielten 133 (76 %) die Diagnose bei, und nur 11 (6 %) wechselten zu keiner axSpA nach 2 Jahren. Insgesamt änderte sich die Diagnose über 2 Jahre bei 32 Patienten zu definitiver axSpA (5 davon mit der definitiven Diagnose „keine axSpA“ zu BL); im Durchschnitt waren bereits 3 bis 4 SpA-Merkmale zu BL vorhanden und 1 neues SpA-Merkmal entwickelte sich über 2 Jahre, wobei gutes Ansprechen auf NSAIDs (9/24 Patienten) und Sakroiliitis in der MRT (8/24 Patienten) am häufigsten im Laufe der Zeit auftraten.

Von den 8 Patienten mit neuer MRT-Sakroiliitis über die Zeit waren 7 (88 %) HLA-B27+ und 5 (63 %) männlich. Zusammenfassend war der vermutete Zugewinn wiederholter Beurteilungen von SpA-Merkmalen bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz, bei denen axSpA vermutet wurde, eher bescheiden hinsichtlich einer Zunahme neuer definitiver axSpA-Diagnosen nach 2 Jahren. Die Nützlichkeit der Wiederholung von MRT in Bezug auf die diagnostische Ausbeute ist gering, kann aber bei HLA-B27+-Patienten, insbesondere bei Patienten männlichen Geschlechts sind, in Betracht gezogen werden.

*Marques ML, et al. ACR Convergence 2023. Abstract 0845.*

## **Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit bei axialer Spondyloarthritis: Interimsergebnisse eines nationalen Telemedizin-Projekts**

Das Improve-axSpA-Projekt zielte darauf ab, die Wirksamkeit der telemedizinischen Beratung bei der Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit von axialer Spondyloarthritis (axSpA) zu bewerten. Dafür wurde eine zentrale Telemedizin-Plattform eingerichtet, die es ermöglichte, klinische und bildgebende Informationen von Patienten zu sammeln, die sich mit Verdacht auf axSpA bei Rheumatologen und Orthopäden vorstellten. Teilnehmende Zentren wurden ermutigt, geeignete Patienten fortlaufend zu rekrutieren. Gesammelte Informationen beinhalteten die vermutete Diagnose und bildgebende Befunde, demografische und Labordaten, Informationen über potenzielle mechanische Stressfaktoren, Charakteristika von Rückenschmerzen und SpA-Merkmale, wie sie vom lokalen Arzt beurteilt wurden. Die zentrale Expertenbewertung umfasste eine detaillierte Beurteilung der eingereichten Daten, einschließlich der Bildgebung, und die abschließende Schlussfolgerung über das Vorhandensein oder Fehlen von axSpA. Insgesamt wurden im Rahmen dieser Analyse 277 Fälle ausgewertet. Die Verteilung der Diagnosen nach lokaler und zentraler Beurteilung ist in Tabelle 1 präsentiert. Von 277 Patienten wurden lokal 90 (33 %) mit axSpA diagnostiziert. In nur 45 (50 %) dieser Fälle konnte nach zentraler Bewertung eine axSpA bestätigt werden, während bei 32 Patienten (36 %) eine alternative Ursache für Rückenschmerzen (in den meisten Fällen degenerative/mechanische Probleme, unspezifischer Rückenschmerz) als wahrscheinlichere Diagnose eingeschätzt wurde. Im Gegensatz dazu konnte bei 82 Patienten ohne axSpA laut lokaler Einschätzung in 70 von 82 (85 %) der Fälle eine axSpA auch nach zentraler Bewertung ausgeschlossen werden. Mehrere wichtige Unterschiede wurden zwischen Patienten mit zentral bestätigter vs. ausgeschlossener axSpA gefunden: Patienten ohne SpA waren älter, häufiger weiblich (und häufiger mit einer Vorgeschichte von Schwangerschaften und 2 oder mehr Geburten), hatten niedrigere CRP-Werte, einen höheren Body-Mass-Index und waren seltener HLA-B27-positiv. Die An- oder Abwesenheit von SpA-kompatiblen aktiven entzündlichen und strukturellen Veränderungen in der MRT der Sakroiliakgelenke gemäß der zentralen Bewertung waren jedoch stark diskriminierend zwischen den Gruppen mit bestätigter und ausgeschlossener axSpA. Die ersten Daten aus der Improve-axSpA Studie deuten auf ein hohes Risiko einer Überdiagnose von SpA in der täglichen klinischen Praxis hin, wobei telemedizinische Werkzeuge bei der Diagnosefindung hilfreich sein könnten.

**Tabelle 1:** Übereinstimmung und Diskrepanzen zwischen der lokalen und der zentralen Beurteilung von 277 Patienten mit Verdacht auf axSpA.

		Zentrale Diagnose (N=277)		
		axSpA (n=68)	Keine axSpA (n=179)	Unklar (n=30)
Lokale Diagnose (N=277)	axSpA (n=90)	45 50,0 %	32 35,6 %	13 14,4 %
	Keine axSpA (n=82)	7 8,5 %	70 85,4 %	5 6,1 %
	Unklar (n=105)	16 15,2 %	77 73,3 %	12 11,4 %

*Poddubnyy D, et al. ACR Convergence 2023. Abstract 1392.*

### Herz-Kreislauf-Risiko bei Langzeitanwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika bei Patienten mit röntgenologischer axSpA (ankylosierender Spondylitis)

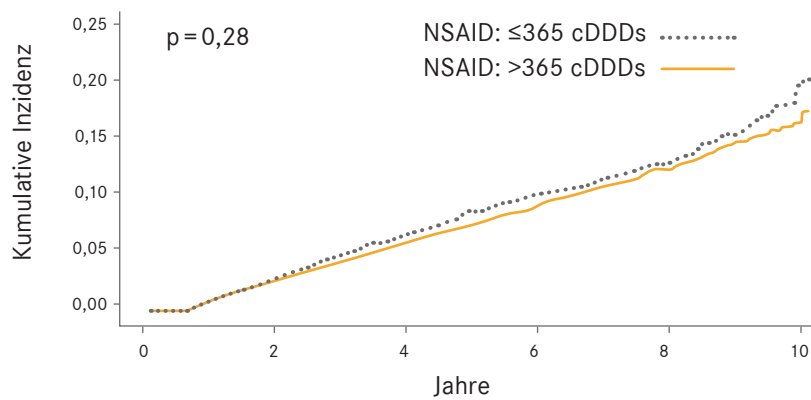
In einer groß angelegten Studie aus Südkorea wurde das kardiovaskuläre Risiko bei Langzeitanwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS) untersucht. Hierzu wurden Daten einer landesweiten, populationsbasierten Kohorte analysiert. Hauptaugenmerk lag auf kardiovaskulären Erkrankungen, die sich aus ischämischer Herzerkrankung, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz zusammensetzen. Eine langfristige Nutzung von NSAR wurde definiert als die Einnahme dieser Medikamente über mehr als 365 kumulative Tagesdosen.

Die Ergebnisse zeigten, dass unter den 19.775 AS-Patienten und 59.325 Kontrollpersonen ohne AS insgesamt 1663 bzw. 4308 neue Fälle von Herz-Kreislauf-Erkrankungen auftraten, was einer Inzidenz von 16,9 bzw. 13,8 pro 1000 Personenjahre entspricht. Bei den Kontrollpersonen ohne AS führte die langfristige Nutzung von NSAR zu einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (adjustiertes Hazard-Ratio [aHR] 1,64; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,48–1,82). Im Gegensatz dazu erhöhte die langfristige Einnahme von NSAR bei AS-Patienten das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht (aHR 1,06; 95%-KI 0,94–1,20; adjustiert für Alter, Geschlecht, sozioökonomischen Status, Body-Mass-Index, Raucherstatus, Bluthochdruck, Diabetes, Hyperlipidämie und Nutzung von Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitoren).

Diese Daten bestätigen, dass NSAR bei AS-Patienten sehr wahrscheinlich eher einen protektiven Effekt, bezogen auf kardiovaskuläre Ereignisse und damit auch auf die Mortalität, haben. Am ehesten ist das mit einem antientzündlichen Effekt bei der Erkrankung erklärbar.

**Abb. 1:** Kumulative Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung mit langfristiger NSAR-Therapie bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS) und Kontrollpersonen ohne AS.

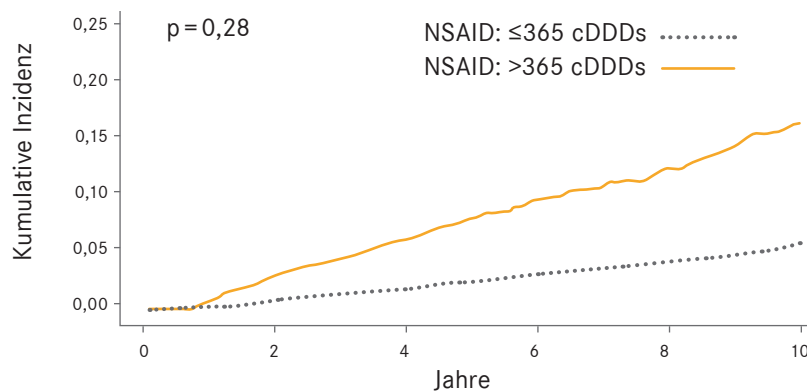
### Ankylosierende Spondylitis



N mit Risiko

≤365 cDDD	4533	3553	2150	1234	513	0
>365 cDDD	15.242	13.193	9300	5657	2571	0

### Kontrollgruppe



N mit Risiko

≤365 cDDD	57.682	49.200	33.708	20.279	9085	0
>365 cDDD	1643	1494	1196	812	425	0

Kim SK, et al. ACR Convergence 2023. Abstract 0528.

## Risiko von Herz-Kreislauf-Ereignissen und biologische krankheitsmodifizierende Medikamente (bDMARDs) bei ankylosierender Spondylitis

Eine weitere Studie aus Südkorea konzentrierte sich auf das Risiko von Herz-Kreislauf-Ereignissen in Verbindung mit der Exposition gegenüber TNF-Blockern und IL-17-Inhibitoren bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS). Aus der koreanischen nationalen Datenbank wurden Daten von 43.502 AS-Patienten ohne vorherige Herz-Kreislauf-Ereignisse analysiert. Herz-Kreislauf-Ereignisse wurden definiert als neu aufgetretene Myokardinfarkte oder Schlaganfälle. Die Patienten wurden von 2009 bis ins Jahr 2021 nachverfolgt.

Die Inzidenzraten von Herz-Kreislauf-Ereignissen in Perioden ohne biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamenten(bDMARDs)-Exposition, bei Exposition gegenüber TNF-Blockern und gegenüber IL-17-Hemmern betragen jeweils 18,66, 8,92 und 12,87 pro 10.000 Personenjahre. Eine Exposition gegenüber TNF-Blockern (im Vergleich zu keiner Exposition gegenüber bDMARDs) war signifikant mit einem geringeren Risiko von Herz-Kreislauf-Ereignissen assoziiert (angepasste **HR 0,697**, 95%-KI 0,499–0,974), während bei einer Exposition gegenüber IL-17-Hemmern (im Vergleich zu keiner Exposition gegenüber bDMARDs) dies nicht der Fall war (angepasste **HR 0,958**, 95%-KI 0,133–6,888). Das Risiko von Herz-Kreislauf-Ereignissen unterschied sich jedoch nicht zwischen der Exposition gegenüber IL-17-Hemmern und TNF-Blockern (angepasste HR 1,373, 95%-KI 0,188–10,029). Somit zeigte diese Untersuchung, dass eine Exposition gegenüber TNF-Blockern (im Vergleich zu keiner Exposition gegenüber bDMARDs) mit einem um etwa 30 % geringeren Risiko von Herz-Kreislauf-Ereignissen bei Patienten mit AS assoziiert war. Diese Daten bestätigen die früheren präklinischen Daten und Daten aus kleineren Studien, die multiple positive Effekte von TNF-Blockern hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen aufweisen konnten. Diese Information ist wichtig für die richtige Einordnung und Interpretation von Daten zu anderen krankheitsmodifizierenden Medikamenten einschließlich der Janus-Kinase-Hemmer.

*Kwon OC, et al. ACR Convergence 2023. Abstract L11.*

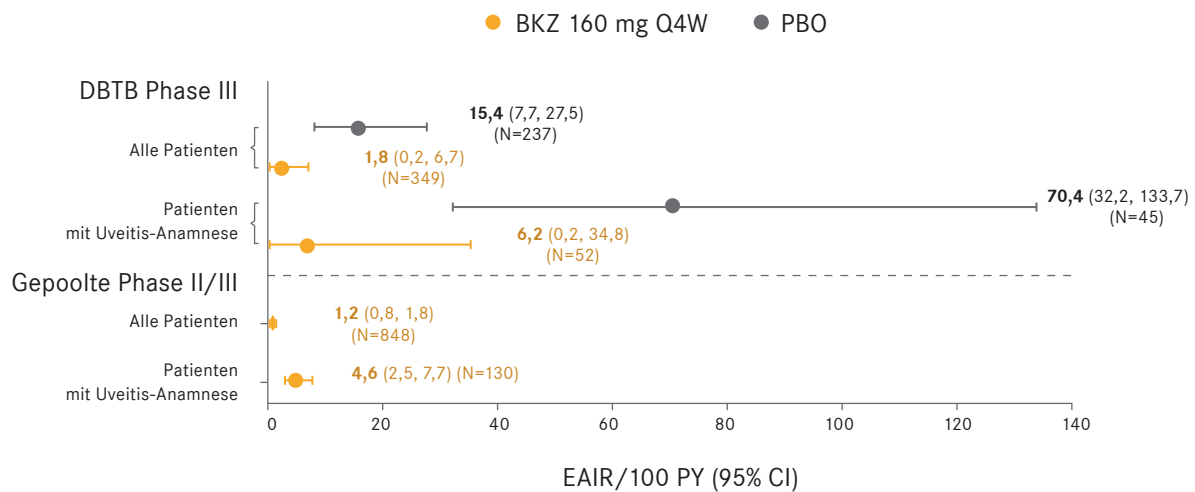
## Uveitis bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis unter Therapie mit Bimekizumab

In einer gepoolten Analyse von Phase-IIb/III-Studien wurde die Inzidenz von Uveitis bei axSpA-Patienten, die mit Bimekizumab (BKZ) behandelt wurden, untersucht. Daten wurden für Patienten zusammengefasst, die in der doppelblinden Behandlungsphase der Phase-III-Studien bei axSpA entweder zu BKZ oder Placebo (PBO) randomisiert wurden. Des Weiteren

wurden die Daten für alle Patienten zusammengefasst, die mit BKZ 160 mg alle 4 Wochen (Q4W) in verfügbaren BKZ-Studien behandelt wurden. Uveitis-Fälle (vor allem akute anteriore Uveitis) wurden als unerwünschte Ereignisse (treatment-emergent adverse events – TEAEs) erfasst und sowohl als Inzidenz als auch als expositionsangepasste Inzidenzraten (EAIRs) pro 100 Patientenjahre (PY) für alle Patienten, die mindestens eine BKZ-Dosis erhielten, berichtet.

Die Ergebnisse zeigten eine niedrigere Inzidenzrate von Uveitis bei mit Bimekizumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo (Abb. 2). Diese Daten deuten darauf hin, dass BKZ sicher bei axSpA-Patienten eingesetzt werden kann, die eine anteriore Uveitis in der Vorgeschichte haben.

**Abb. 2:** Gepoolte Inzidenz von Uveitis-TEAEs (Ereignisrate pro 100 Patientenjahre [EAIR/100 PY] [95%-KI]), stratifiziert nach Vorgeschichte von Uveitis.



BKZ: Bimekizumab; CI: Konfidenzintervall; DBTB: doppelblinde Therapie Periode; EAIR: Expositionsadjustierte Inzidenzrate; PBO: Placebo; ph: Phase, PY: Patientenjahre; Q4W: alle 4 Wochen; TEAE: unter Therapie auftretende unerwünschte Ereignisse

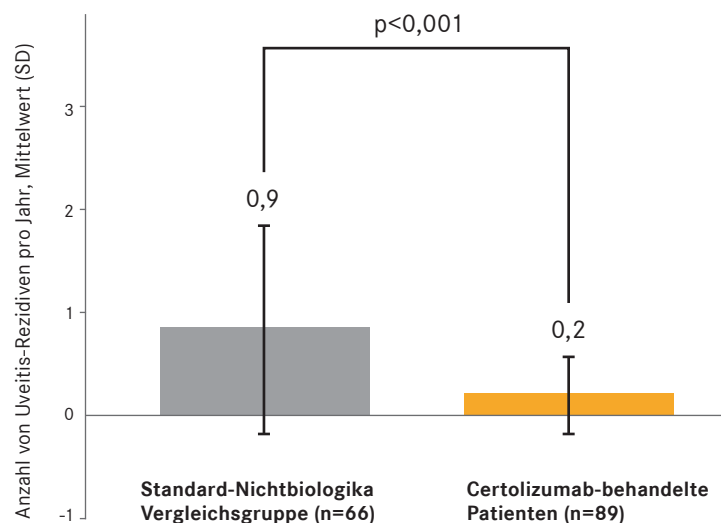
Rudwaleit M, et al. ACR Convergence 2023. Abstract 2548.

## Uveitis bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis unter Therapie mit Certolizumab

In einer offenen, multizentrischen Studie (C-VIEW) wurden Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) mit hohem Uveitis(AAU)-Risiko, d. h. Patienten mit aktiver axSpA, HLA-B27-Positivität und einer Vorgeschichte von wiederkehrenden AAU ( $\geq 2$  AAU-Schübe insgesamt;  $\geq 1$  im Jahr vor der Baseline) eingeschlossen und erhielten Certolizumab (CZP) für 96 Wochen. Es wurden Daten bis zur Woche 48 berichtet. Die Anzahl der von den Patienten erlittenen AAU-Schübe wurde kontinuierlich in C-VIEW dokumentiert und mit entsprechenden Hochrisiko-axSpA-Patienten verglichen, die eine nichtbiologische Standardbehandlung erhalten hatten. 89 Patienten erhielten in der C-VIEW-Studie CZP. Aus 1648 Patienten, die auf ihre Eignung als Vergleichspersonen überprüft worden waren, wurden insgesamt 66 geeignete bio-naive Patienten ausgewählt und eingeschlossen. Die Einnahme konventioneller synthetischer krankheitsmodifizierender Antirheumatika (csDMARD) waren bei Studienbeginn und während der Nachbeobachtung in den beiden Gruppen ähnlich. Die AAU-Schubrate war unter CZP signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (Abb. 3). Im endgültigen Modell nach inverser Wahrscheinlichkeitswichtung (IPW) wurde eine 87%ige Verringerung der AAU-Flare-Rate ( $p \leq 0,001$ ) unter einer CZP-Behandlung festgestellt.

Diese Matched-Control-Studie untermauert den Vorteil von CZP gegenüber einer nichtbiologischen Standardbehandlung hinsichtlich der Verringerung von AAU-Schüben bei Hochrisikopatienten mit axSpA.

**Abb. 3:** Anzahl der Uveitis-Rezidive bei Hochrisikopatienten mit und ohne Certolizumab-Therapie.



Haaron N, et. Al. ACR Convergence 2023. Abstract 0524.



### Hochsensitives CRP und Risiko für Psoriasis-Arthritis

Eine prospektive Kohortenstudie aus Kanada untersuchte den Zusammenhang zwischen hochsensitivem C-reaktivem Protein (hs-CRP) und dem Risiko der Entwicklung von Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Psoriasis-Patienten. Insgesamt wurden 589 Patienten mit Psoriasis, die zwischen 2006 und 2019 untersucht worden waren, analysiert. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 7,5 Jahre. 57 Patienten entwickelten während des Nachbeobachtungszeitraums eine PsA (Inzidenz von 1,2 Ereignissen pro Jahr). Signifikant höhere hs-CRP-Werte zu Baseline fanden sich bei Patienten mit Arthralgien vs. Patienten ohne Gelenksbeschwerden ( $4,2 \pm 8,53$  vs.  $2,71 \pm 3,67$  mg/L). Höhere hs-CRP-Werte waren mit der zukünftigen Entwicklung von PsA in der univariaten Analyse assoziiert (HR 1,03, 95%-KI 1,01–1,05). Diese Assoziation blieb auch in der multivariablen Regressionsanalyse signifikant (HR 1,04, 95%-KI 1,01–1,06).

Diese Studie zeigt, dass die Identifizierung von Risikopatienten für die Entwicklung einer PsA (und somit für die Überweisung zum Rheumatologen) durchaus mit einem einfachen und weit verbreiteten Labortest möglich wäre.

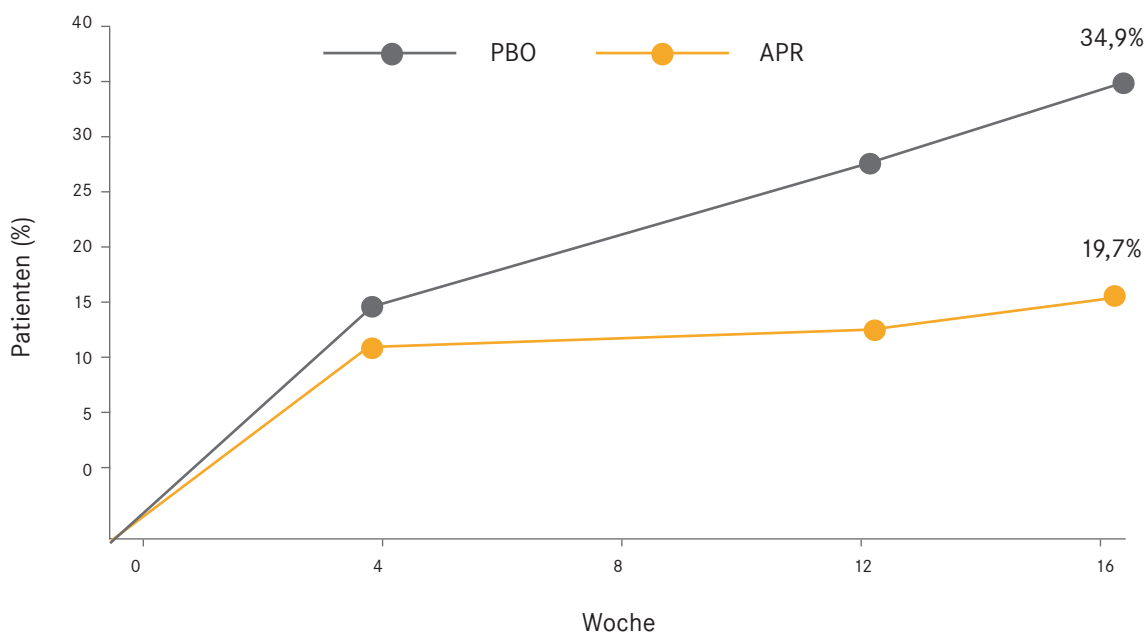
*Eder L, et al. ACR Convergence 2023. Abstract 0484.*

### Behandlung von oligoartikulärer Psoriasis-Arthritis mit Apremilast

In der FOREMOST-Studie wurde die Wirksamkeit von Apremilast (APR) bei Patienten mit oligoartikulärer PsA (eine ansonsten im Rahmen von klinischen Studien kaum adressierte Patientenpopulation) untersucht. Teilnahmeberechtigt waren Patienten mit früher Erkrankung (PsA Dauer  $\leq 5$  Jahre) und begrenzter Gelenkbeteiligung ( $> 1$ , aber  $\leq 4$  geschwollene und  $> 1$ , aber  $\leq 4$  schmerzhafte Gelenke bei einer Beurteilung von 66–68 Gelenken). Als Sentinel-Gelenke wurden die bei Baseline (BL) betroffenen Gelenke definiert. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zu APR oder Placebo (PBO) für 24 Wochen randomisiert. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 16, die eine minimale Krankheitsaktivität in den Gelenken (MDA-Joints) erreichten ( $\leq 1$  schmerzhafte und  $\leq 1$  geschwollene Gelenke sowie 3 von 5 weiteren Kriterien). In der Gesamtpopulation von 308 randomisierten Patienten (APR: n=203;

PBO: n=105) wurde das MDA-Joints-Ansprechen von signifikant mehr Patienten mit APR (33,9 %) im Vergleich zu PBO (16,0 %) in Woche 16 erreicht (P=0,0008). Bei Patienten mit 2–4 beteiligten Gelenken bei BL gab es unter PBO einen Anstieg im Anteil der Patienten, die bis Woche 16 auf eine Gelenkzahl > 4 wechselten, aber nicht unter APR (Abb. 4). Somit wurde im Rahmen dieser Studie eine bessere Krankheitskontrolle mit APR, verglichen mit PBO, vor dem Hintergrund einer Standardtherapie erreicht. Auch wenn die Daten wahrscheinlich auch mit anderen modernen DMARDs hätten generiert werden können, ist APR die erste Substanz, die die oligoartikuläre PsA im Rahmen einer kontrollierten Studie untersucht hat.

**Abb. 4:** Prozentsatz der Patienten, die von einer Anzahl der betroffenen Gelenke von  $\leq 4$  zu Baseline auf eine Anzahl von  $> 4$  bis Woche 16 wechselten.

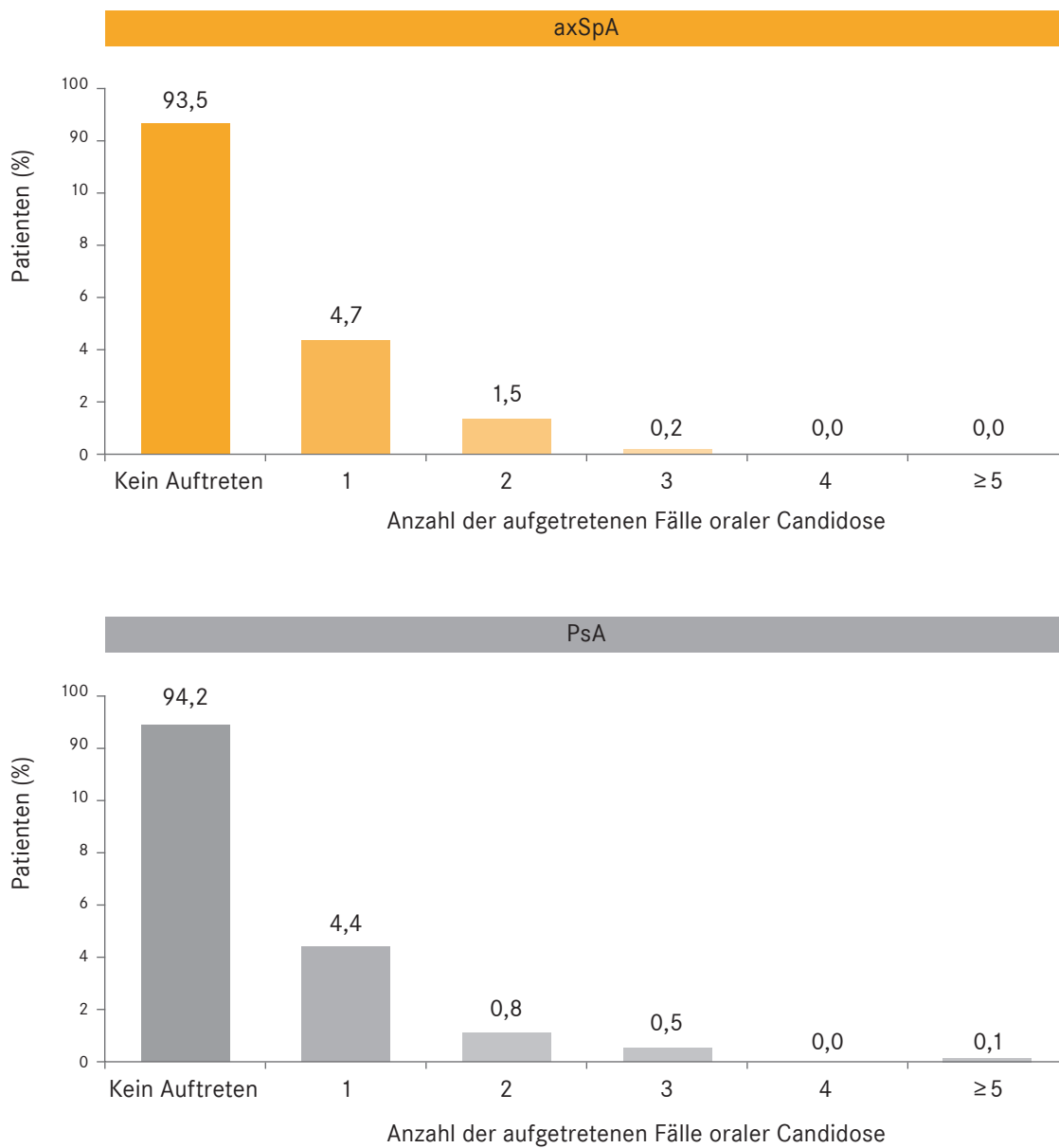


Mease PJ, et al. ACR Convergence 2023. Abstract 1691.

## Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Bimekizumab bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis und Psoriasis-Arthritis: Ergebnisse aus gepoolten Phase-IIb/III-Studien

Es wurden gepoolte Langzeitsicherheitsdaten aus sechs Phase-IIb/III-Studien und deren offenen Verlängerungen bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) und Psoriasis-Arthritis (PsA) vorgestellt, in denen Patienten mit Bimekizumab über 1 Jahr behandelt wurden. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) wurden als n (%) und expositions-bereinigte Inzidenz, Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre (EAIR/100 PY) gemäß MedDRA v19.0, für alle Patienten, die  $\geq 1$  Dosis von BKZ (160 mg alle vier Wochen, Q4W) erhalten haben, berichtet. Insgesamt wurden 848 Patienten mit SpA und 1407 Patienten mit PsA eingeschlossen. TEAEs, die zur Beendigung der Studie geführt hatten, traten bei 54 (6,4 %) der axSpA-Patienten (EAIR/100 PY: 2,7) und 79 (5,6 %) der PsA-Patienten (EAIR/100 PY: 3,1) auf. Es gab drei Todesfälle in jeder Indikation, die nicht im Zusammenhang mit dem Studienmedikament interpretiert wurden. Schwere Infektionen traten bei 29 (3,4 %) Patienten mit axSpA (EAIR/100 PY: 1,5) und 30 (2,1 %) mit PsA (EAIR/100 PY: 1,2) auf. Bei 16 (1,9 %) Patienten mit axSpA (EAIR/100 PY: 0,8) und 7 (0,5 %) Patienten mit PsA (EAIR/100 PY: 0,5) wurde eine definierte/wahrscheinliche chronisch-entzündliche Darmerkrankung festgestellt. Eine Uveitis trat bei 25 (2,9 %) Patienten mit axSpA auf (EAIR/100 PY: 1,2); von diesen Patienten hatten 14/25 (56,0 %) eine Uveitis in der Vorgeschichte. Bei Patienten mit PsA wurden keine Uveitis-Fälle gemeldet. In keiner Studie wurden Fälle von aktiver Tuberkulose oder Selbstmord gemeldet. Pilzinfektionen wurden bei 161 (19 %) Patienten mit axSpA (EAIR/100 PY: 9,2) und 214 (15,2 %) mit PsA (EAIR/100 PY 9,2) berichtet. Keine der Pilzinfektionen war systemisch, die meisten waren oral oder oropharyngeal. Es beendeten die Studie wegen oraler Candidose 5 (0,6 %) Patienten mit axSpA und 7 (0,5 %) mit PsA. Alle Fälle konnten mit antifungaler Routine-Therapie behandelt werden. Das Sicherheitsprofil mit Bimekizumab war konsistent mit zuvor berichteten Daten mit einer niedrigen Anzahl vorzeitigen Abbruchs der Therapie.

**Abb.5:** Niedrige Rate von wiederholten Fällen mit oraler Candidiasis bei individuellen Patienten mit axSpA und PsA während des ersten Behandlungsjahres mit Bimekizumab.



*Mease P, et. Al, ACR Convergence 2023, Abstract 0511.*