

Erratum

Distler (Hrsg.)

Therapie-Handbuch Rheumatologie und Immunologie

ISBN 978-3-437-23884-0

Liebe Leserin, lieber Leser,

bei den Adressen der Autorinnen und Autoren des Therapie-Handbuchs sind uns leider zwei Fehler unterlaufen. Richtig muss es heißen

Prof. Dr. Ralph Gaulke

Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
Klinik für Unfallchirurgie Sektion Obere Extremität, Fuß- und Rheumachirurgie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

PD Dr. Dr. Axel Hueber

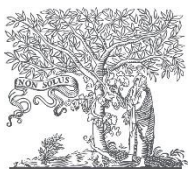
Abteilung Rheumatologie Klinik für Innere Medizin 5
Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie
Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität
Klinikum Nürnberg
Prof.-Ernst- Nathan-Str.1
90419 Nürnberg

Der korrekte **Quellennachweis** von M729 ist Prof. Dr. Ralph Gaulke.

Außerdem wurde das Kapitel 3 Psoriasis-Arthritis nicht korrekt abgedruckt. Die korrekte Version folgt in diesem Dokument.

Wir bedauern den Fehler und danken Ihnen für Ihr Verständnis. Wir sind dankbar für jeden Hinweis, der uns hilft, dieses Werk zu verbessern. Bitte richten Sie Ihre Anregungen, Lob und Kritik an folgende E-Mailadresse: kundendienst@elsevier.com

Mit freundlichen Grüßen
Ihre Elsevier GmbH



ELSEVIER

www.elsevier.de

3

Axel J. Hueber

Psoriasis-Arthritis

3.1	Vorbemerkung	20	3.3.3	Langwirksame Antirheumatika (csDMARD) – im speziellen Methotrexat	22
3.2	Pathogenese	21	3.3.4	Langwirksame biologische Antirheumatika (bDMARD)	22
3.3	Therapie	21	3.4	Ausblick	25
3.3.1	Medikamentöse Therapie	21			
3.3.2	Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) und Kortikosteroide	22			

Dieses Kapitel beinhaltet einige Teile der früheren Version von Prof. J. R. Kalden.

„Du bist nicht mehr dort, wo du warst. Aber du bist überall, wo wir sind.“
(Victor Hugo)

Kernaussagen

- Die Psoriasis-Arthritis (PsA) ist eine **chronische immunvermittelte entzündliche muskuloskeletale Erkrankung**.
- Eine **klassische Aufteilung der Therapien** besteht in den Substanzklassen wie Glukokortikoide, Basistherapeutika (sog. Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD), biologische DMARDs (bDMARD) und synthetisch zielgerichtete (Targeted Synthetic) DMARD (tsDMARD).
- Eine **milde Verlaufsform** der PsA kann durch NSAID kontrolliert werden, einschließlich von COX-2-Inhibitoren.
- Bei **schlechten prognostischen Faktoren** wie hohe Entzündungszeichen oder polyartikulärem Befall sollte die Therapie frühzeitig eskaliert werden.

3.1 Vorbemerkung

Die Psoriasis-Arthritis (PsA) ist eine chronische immunvermittelte entzündliche muskuloskeletale Erkrankung. Die Manifestationen der PsA sind mannigfaltig und Symptome betreffen typischerweise die Haut und muskuloskeletale Bereiche; dies beinhaltet die Psoriasis und Nagelpsoriasis, periphere Arthritis, Enthesitis, Daktylitis und Spondylitis. Ebenso treten gehäuft Komorbiditäten auf: Arteriosklerose und kardiovaskuläre Beteiligung, metabolisches Syndrom, Adipositas, Depression und entzündliche Assoziationen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Uveitis. Unter Patienten mit Psoriasis tritt bei ca. 6–41 % eine Psoriasis-Arthritis auf (aufgrund von unterschiedlichen Methoden variiert diese Zahl; Ogdie, Weiss 2015). Als Klassifikationskriterien haben sich die sog. CASPAR-Kriterien (Classification

Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis, > Tab. 3.1) etabliert, hier gewichtet die Psoriasis wesentlich für die Einteilung.

Das Ziel der Behandlung von Patienten mit PsA ist die klinische Remission bzw. inaktive Erkrankung. Im Gegensatz zur Erkrankung Psoriasis, bei der sog. Drug Holidays, d. h. das Pausieren der Medikation, durchgeführt werden können, kann bei der PsA ein Fortschreiten der Destruktion der Gelenke auftreten, zudem auch – vermittelt durch die entzündliche Komponente – ein mögliches Fortschreiten der Komorbiditäten.

Cave

Ziel der Behandlung ist es, eine minimale oder sehr niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen.

Tab. 3.1 CASPAR-Kriterien¹: Die Klassifikationskriterien sind erfüllt bei Vorliegen einer entzündlichen Erkrankung der Gelenke, der Wirbelsäule und/oder der Sehnen/Sehnenansätze. Zusätzlich müssen mind. 3 Punkte der folgenden Kriterien vorliegen.

Psoriasis der Haut <ul style="list-style-type: none"> • Bestehende Psoriasis • Anamnestisch bekannte Psoriasis • Psoriasis in der Familie (bei einem o. mehr Verwandten 1. o. 2. Grades) 	2 Punkte o. 1 Punkt o. 1 Punkt
Psoriatische Nagelveränderungen	1 Punkt
Rheumafaktor im Blut negativ	1 Punkt
Daktylitis („Wurstfinger“, Finger o. Zehe) <ul style="list-style-type: none"> • Bestehende Daktylitis • Daktylitis in der Vergangenheit (von einem Rheumatologen diagnostiziert) 	1 Punkt
Nachweis von typischen gelenknahen osteoproliferativen Veränderungen (Knochenneubildungen) im Bereich von Händen o. Füßen	1 Punkt

¹ Taylor et al. 2006

Obwohl das Erreichen einer klinischen Remission oft schwierig ist, stellen die minimale Krankheitsaktivität (Minimal Disease Activity, MDA) und sehr niedrige Krankheitsaktivität (Very Low Disease Activity, VLDA) Ziele der Behandlung dar (Coates et al. 2019). Eine minimale Krankheitsaktivität liegt vor, wenn mind. 5 von 7 der folgenden Kriterien vorliegen (VLDA: 7 von 7 Kriterien):

- Zahl der geschwollenen Gelenke ≤ 1
- Zahl der druckschmerzhaften Gelenke ≤ 1
- PASI ≤ 1 oder BSA $\leq 3\%$
- Zahl der schmerzhaften Enthesen ≤ 1
- Schmerz (VAS) ≤ 15
- Globale Patienteneinschätzung (VAS) ≤ 20
- Health-Assessment-Questionnaire-Disability-Index (HAQ-DI) $\leq 0,5$

Zwar werden in Zulassungsstudien als Primärziel immer noch ACR20 (d. h. 20 % Verbesserung in Anzahl der schmerzhaften Gelenke, Anzahl der geschwollenen Gelenke und 20 % Verbesserung von 3 der 5 folgenden Kriterien: Gesamtbeurteilung durch den Arzt, durch den Patienten, Schmerzbeurteilung durch den Patienten, CRP und HAQ) berichtet, so rutscht die MDA immer mehr in den Fokus. Der Vorteil der MDA ist, dass viele Krankheitsdimensionen wie Hautbeteiligung, Gelenkbeteiligung und Sehnenbeteiligung erfasst werden. Immerhin treten Gelenkbeteiligungen in unterschiedlichen Facetten auf, von Monarthritis, Oligoarthritis bis zur polyarthritischen Befall; so gilt es in der Gesamtschau der Befunde über alle Domänen eine remissionsorientierte Therapie zu wählen.

3.2 Pathogenese

Immer bessere Evidenz belegt eine subklinisch-entzündliche Veränderung des muskuloskelettalen Systems bei Psoriasispatienten, welchen auch mechanoinflammatorische Mechanismen zugrunde liegen. Ähnlich dem Köbner-Phänomen der Haut, wo einer unspezifische Reizung (meist mechanisch) einer gesunden Hautstelle eine

psoriasiforme Effloreszenz folgt, so vermutet man eine mechanoinflammatorische Reizung an den Gelenken und Sehnen als Beginn der arthritischen Komponente. Bereits bei Psoriasispatienten ohne Arthritis konnten in hochauflösenden CT-Studien sog. Enthesiophyten (knöcherne Anbauten an den Sehnenansätzen) nachgewiesen werden; diese korrelierten mit dem folgenden Auftreten einer klinischen PsA (Simon et al. 2020). Nach enthesialer Inflammation folgt der Übergang auf die Synovia mit fortschreitender Arthritis. Weitere Evidenz liefern Studien von McDonagle und Kollegen, die dezidiert den enthesio-synovialen Komplex und seine Verbindung zum Nagelbett (Nagelbeteiligung der Psoriasis) untersuchten (Tan et al. 2007).

Cave

Eine psoriasiforme Nagelbeteiligung stellt ein Risiko für die Entstehung einer PsA (v. a. mit distaler Interphalangealbeteiligung, DIP) dar.

Auf zellulärer Ebene wurden neue Zytokinsignaturen in Haut, Sehnen und Gelenken entdeckt. Gerade die Dysbalance von Interleukin-17 und Interleukin-23 stellen Schlüsselmoleküle in der Pathogenese der Psoriasis und PsA dar.

3.3 Therapie

Begleitend zur immunmodulatorischen Therapie sind das Erkennen, die Prävention und Behandlung von krankheitsassoziierten Komorbiditäten unabdingbar (Baillet et al. 2016). Hierzu gehören:

- Kardiovaskuläre Erkrankungen in Bezug auf Arteriosklerose
- Tumoren
- Infektionen
- Osteoporose
- Gastrointestinale Erkrankungen (z. B. Magengeschwüre)
- Depressionen

Es gilt, dies interdisziplinär in Zusammenarbeit zwischen Rheumatologie und Hausarzt sowie anderen Disziplinen zu bewerkstelligen.

3.3.1 Medikamentöse Therapie

Eine klassische Aufteilung der Therapien besteht in den Substanzklassen wie Glukokortikoide, Basistherapeutika (sog. Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD), biologische DMARDs (bDMARD) und synthetisch zielgerichtete (Targeted Synthetic) DMARD (tsDMARD). Durch die Leitlinien der European League Against Rheumatism (EULAR) und der GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) werden Therapiealgorithmen der PsA übersichtlich dargestellt (Coates et al. 2021; Gossec et al. 2019).

Während die EULAR-Leitlinien eine Phasen-Aufteilung nach Eskalationsstufen graphisch darstellt, präsentiert die GRAPPA dieses „krankheitsdimensionsbezogen“. Somit gibt die Einteilung in einzelne Dimensionen eine gute Übersicht der Wirksamkeit in dem jeweiligen Spektrum.

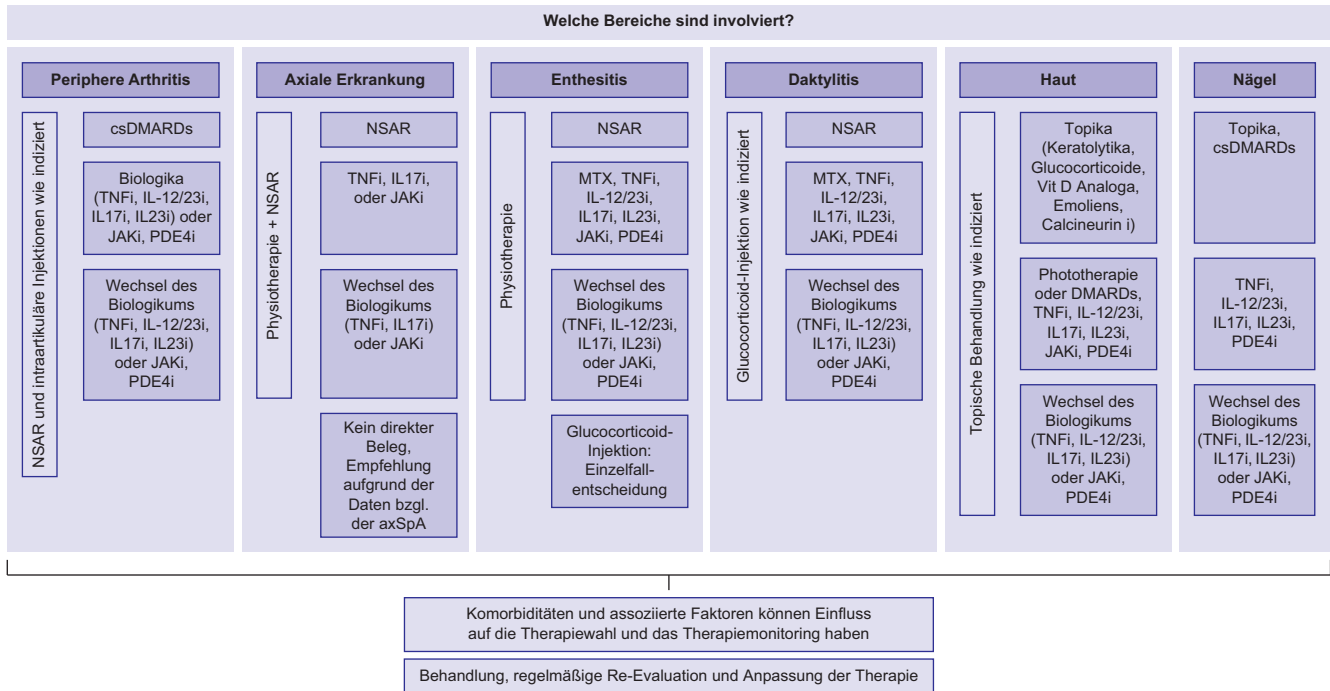


Abb. 3.1 Behandlungsalgorithmus für Patienten mit einer PsA (der Algorithmus wurde von der internationalen Arbeitsgruppe GRAPPA entwickelt). [F723-015, L231] NSAID = nichtsteroidale Antiphlogistika; DMARD = langwirksame Antirheumatika, NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika, TNF = Tumornekrosefaktor alpha, IL17i = Interleukin 17 Inhibitor, IL23i = Interleukin 23 Inhibitor, JAKi = Januskinase Inhibitor, PDE4i = Phosphodiesterase 4 Inhibitor, csDMARDs = chemisch synthetische Basistherapien

Die neueste Empfehlung wurde 2021 auf dem EULAR-Kongress publiziert (➤ Abb. 3.1).

3.3.2 Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) und Kortikosteroide

Eine milde Verlaufsform der PsA kann durch NSAID kontrolliert werden, einschließlich von COX-2-Inhibitoren. Kortikosteroide können zur Behandlung der PsA eingesetzt werden, entweder systemisch oder als intraartikuläre Injektion; jeweils in der niedrigsten notwendigen Dosis und für eine möglichst kurze Periode erreichen.

Sollte sich jedoch nach einer zwei- bis dreimaligen i. a. Injektion keine signifikante Besserung der Symptomatik zeigen, ist von diesem Therapieprinzip Abstand zu nehmen.

3.3.3 Langwirksame Antirheumatika (csDMARD) – im speziellen Methotrexat

Bei DMARD-naiven Patienten sind csDMARD wie MTX, Leflunomid und Sulfasalazin empfohlen (Ciclosporin ist aufgrund fehlender Wirksamkeitsevidenz und Nebenwirkungsprofil nicht empfohlen).

ALS FAUSTREGEL GILT

Bei schlechten prognostischen Faktoren wie hohe Entzündungszeichen oder polyartikulärem Befall sollte die Therapie frühzeitig eskaliert werden.

Trotz Fehlen von randomisierten kontrollierten Studien sind csDMARD aufgrund von Beobachtungsstudien, langjährigem Einsatz und der niedrigen Kosten empfohlen.

Tab. 3.2 csDMARD bei PsA

Wirkstoff	Dosierung
Methotrexat (MTX)	Wöchentlich 7,5–25 mg (p.o.o.s.c.)
Leflunomid	20 mg/d
Sulfasalazin	2 × 2000 mg/d

MTX kann auch zur Behandlung der Haut eingesetzt werden. Hier spielt bei den Dermatologen auch die Fumarsäure eine Rolle als erste Systemtherapie; rheumatologisch ist dieses unbedeutend, da hier kein Effekt auf Gelenk oder Sehnenbeteiligung gezeigt ist.

csDMARD werden nicht bei axialer Beteiligung eingesetzt, hier zeigt sich keine Wirksamkeit. Für die Enthesitis, Daktylitis und Nagelbeteiligung ist MTX vorbehaltlich empfohlen. tsDMARD und bDMARD sind diesbezüglich effektiver.

➤ Tab. 3.2 zeigt die DMARD, die vorwiegend bei Patienten mit einer PsA zur Anwendung kommen.

- Methotrexat (MTX) wird am häufigsten verwandt.
- Zudem kommen Sulfasalazin (kein Effekt auf die Psoriasis) und Leflunomid zur Anwendung.
- Ciclosporin, Gold und weitere DMARD werden nicht mehr eingesetzt.

ALS FAUSTREGEL GILT

MTX als s.c. Gabe hat eine bessere GI-Verträglichkeit und konstante Bioverfügbarkeit (ab Dosierungen über 15 mg p.o. Bioverfügbarkeit um ca. 30 % eingeschränkt; Schiff et al. 2014).

3.3.4 Langwirksame biologische Antirheumatika (bDMARD)

Die nicht optimalen Behandlungsmöglichkeiten mit den vorhandenen krankheitsmodifizierenden, immunsuppressiv wirkenden

Medikamenten machten es notwendig neue Therapieprinzipien zu entwickeln.

TNF- α -Blocker

Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab sind in den klinischen Resultaten (plazebokontrollierte Studien) vergleichbar in dem Ausmaß der Hemmung gelenkdestruierender Prozesse, ebenso wie in einer deutlichen Verbesserung bis hin zu einer vollen Remission der Psoriasis vulgaris. Sogenannte Head-to-Head-Studien (H2H) mit direktem Vergleich zwischen den TNF- α -Blocker gab es leider nicht. Ebenso therapieren alle TNF- α -Antagonisten eine Daktylitis sowie eine Enthesiopathie mit vergleichbarer Wirksamkeit.

Die Dosierung der für die Therapie der PsA zugelassenen TNF- α -Antagonisten entspricht der Dosierung bei der rheumatoiden Arthritis (> Tab. 3.3). So wird Infliximab in einer Dosierung von

5 mg/kg KG i. v. in Abständen von 6–8 Wo. in einer Kombination mit Methotrexat oder anderen DMARD gegeben. Die MTX-Dosis liegt bei 7,5–15 mg. In gleicher Weise haben sich Adalimumab, ein humaner monoklonaler Antikörper in Form einer Monotherapie mit 40 mg s. c. jede 2. Wo., Etanercept in einer Dosierung mit 1 \times 50 mg s. c./Wo., Certolizumab 200 mg jede 2. Wo. (initial die ersten 3 Gaben mit 400 mg) sowie Golimumab 50 mg 1 \times /Mon. erfolgreich gezeigt.

Durch die Einführung von Biosimilars ist nun eine Vielzahl von Herstellern auf dem Markt und das Preisniveau mittlerweile deutlich gesenkt. Zulassungsstudien der Biosimilars zeigten eine vergleichbare Effektivität im Vergleich zum Originator.

Interleukin-17- und -23-Blocker

Im Verlauf der Jahre rückte die IL-17-/IL-23-Zytokinachse zunehmend in den Vordergrund. Studien in der PsA waren von dem Erfolg der TNF- α -Blocker bei rheumatoider Arthritis geprägt, so sind bis heute die Zulassungsstudien bei der PsA mit einem Erfolgsendpunkt verknüpft, der rein das Gelenksystem adressiert (ACR20, ACR50, ACR70; > Kap. 3.1). Haut, Entesen und weitere Krankheitsdomänen stehen i. d. R. weniger im Vordergrund. Mit dem Psoriasis Area and Severity Index (PASI) wird das Ansprechen der Medikation in Bezug auf die Psoriasis gewertet. Moderne Biologika (IL-17 und IL-23p19) erreichen bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten einen PASI 100, d. h. ein 100-prozentiges (also vollständiges) Abheilen der Psoriasis (> Abb. 3.2). Diese Komplettremission wird in den Studien für die Gelenke leider nicht erreicht. Eine MDA mit möglicher residualer Erkrankung erreichen moderne Therapien in ca. 25–30 % (Mease et al. 2019).

Als IL-17A-Antikörper sind Ixekizumab und Secukinumab verfügbar. Beide zeigten sehr gute Effektivität in Bezug auf die Psoriasis und gutes Ansprechen bei PsA. In H2H-Studien war Ixekizumab in einem kombinierten Endpunkt mit PASI und ACR50 (50 % Verbesserung von gelenkbezogenen Parametern) dem TNF- α -Blocker Adalimumab signifikant überlegen. (Mease et al. 2020). Secukinumab-Studien, die den ACR20 (also 20 % Verbesserung) als primären

Tab. 3.3 Biologisch wirksame Medikamente in der Therapie der PsA: TNF- α -Antagonisten

Wirkstoff	Wirkprinzip	Dosierung
TNF-Blocker		
Infliximab	Chimerischer TNF- α -mAK	5 mg/kg i. v. in Abständen von 6–8 Wo., in Kombination mit 15–25 mg MTX/Wo.
Etanercept	p75-Rezeptor-Fusionsprotein	2 \times 25 o. 1 \times 50 mg/Wo. s. c.
Adalimumab	Humaner TNF- α -mAK	40 mg s. c. jede 2. Wo.
Golimumab	Humaner TNF- α -mAK	50/100 mg/Mon. s. c.
Certolizumab	Humanisiertes Antikörper-Fab-Fragment gegen TNF- α	Je 2 Injektionen zu 200 mg in Wo. 0, 2, 4, gefolgt von 200 mg (1 Injektion) alle 2 Wo.
Interleukin-17-Blocker		
Ixekizumab	Humanisierter IL-17A-mAK	2 Injektionen à 80 mg in Wo. 0, gefolgt von 80 mg (1 Injektion) alle 4 Wo.
Secukinumab	Humaner IL-17A-mAK	150 mg initial 5 \times /Wo., dann alle 4 Wo. Bei Resistenz gegen TNF- α -Inhibition 300-mg-Dosierung möglich
Interleukin-23-Blocker		
Ustekinumab	Humaner IL-12/23p40-mAK	45 mg o. 90 mg (gewichtsabhängig) in Wo. 0, 4, dann alle 12 Wo.
Guselkumab	Humaner IL-23p19-mAK	100 mg in Wo. 0, 4, dann alle 4 o. 8 Wo.
Risankizumab	Humanisierter IL-23p19-mAK	Nicht zugelassen für PsA
Tildrakizumab	Humanisierter IL-23p19-mAK	Nicht zugelassen für PsA

mAK = monoklonaler Antikörper

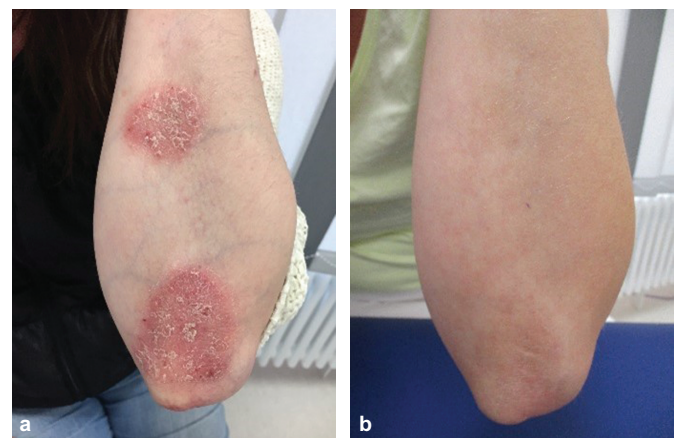


Abb. 3.2 Plaque-Psoriasis zu Woche 0 (a) und 12 (b) unter der Behandlung von Ixekizumab (IL-17A-Antikörper) [M1106, M1108]

Endpunkt gewählt hatten, konnten keine Überlegenheit gegenüber Adalimumab zeigen (McInnes et al. 2020). Nichtsdestotrotz stellen beide adäquate Therapiemöglichkeiten dar und scheinen vergleichbar in ihrer Wirkung.

Nebenwirkungen reichen von vermehrten Infekten wie Kandidose bis zu allergischen Injektionsreaktionen. Dieses ist insgesamt dem Risikoprofil der TNF-Blocker gleichzusetzen. Zugelassen sind beide Substanzen für die Psoriasis, PsA und axiale Spondylarthritis.

Cave

IL-17A-Blocker sind bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen kontraindiziert.

Immunologisch vorgeschaltet vor IL-17 befindet sich IL-23, welches Th17-Zellen induziert und in ihrer Funktion aufrechterhalten kann. IL23 besteht aus zwei Untereinheiten IL-23p19 und IL-23p40. Die IL-23p40 ist auch ein Bestandteil von IL-12 (ebenso ein Heterodimer aus IL-23p40 und IL-12p35, > Abb. 3.3).

Es gibt aktuell 4 IL-23-Blocker. Ustekinumab ist ein IL-23p40-Antikörper, der somit IL-12 und IL-23 blockiert. Dieser ist von den IL-23-Blockern am längsten am Markt und zeigte Wirksamkeit bei Arthritis und Psoriasis (McInnes etl. 2013). Eingesetzt wird Ustekinumab gewichtsadaptiert als s. c. Spritze entweder 45 mg oder 90 mg, zu Wo. 0, 4 und dann alle 12 Wo. In einer kleinen Studie konnte Araujo et al. zeigen, dass Ustekinumab im Vergleich zu TNF- α -Blockern womöglich einen besseren Effekt zur Behandlung der Enthesitis zeigt (Araujo et al. 2019).

Seit 2021 für die Psoriasis-Arthritis zugelassen ist der IL-23p19-Antikörper Guselkumab. Dieser zeigte sehr gute Effektivität bzgl. der Behandlung der Psoriasis. In einer H2H-Studie für Psoriasis vulgaris war Guselkumab in einer Dosierung von 100 mg zu Wo. 0, 4 und dann alle 8 Wo. zu Wo. 48 im Vergleich zu Secukinumab in der 300-mg-Dosierung bei PASI90 überlegen (84 % vs. 70 %; $p < 0,0001$; Reich et al. 2019). In der PsA war Guselkumab sowohl in einer 4-wöchigen als auch 8-wöchigen Dosierung Placebo überlegen (ACR20-Ansprechen bei 64 % und 64 %; Placebo 33 %; Mease et al. 2020). Im Vergleich zu Placebo wurden keine relevanten Nebenwirkungen berichtet.

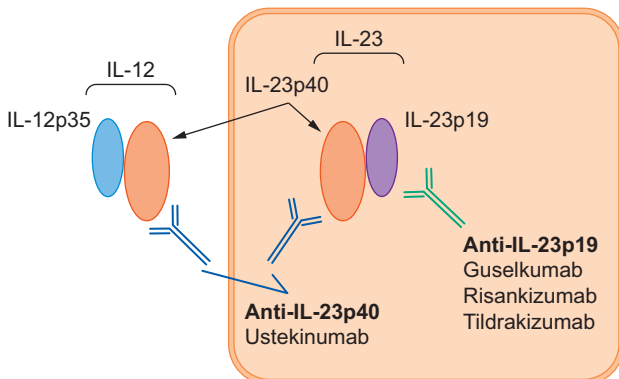


Abb. 3.3 Schematische Darstellung der Ansatzpunkte therapeutischer Antikörper gegen Interleukin-23 [M1106, M1108, L231]

Die beiden IL-23p19-Antikörper Risankizumab und Tildrakizumab sind bereits für die Psoriasis zugelassen und die Phase-3-Studien für Risankizumab zur Zulassung für die PsA wurden bereits mit positiven Ergebnissen berichtet (AbbVie. Data on File: ABVRR171470); Tildrakizumab zeigt vielversprechende Phase-2b-Ergebnisse, Phase-3-Studien wurden noch nicht berichtet (Mease et al. 2021).

ALS FAUSTREGEL GILT

IL-17- und IL-23-Blockade zeigt sehr gutes Ansprechen der Psoriasis und gute Wirkung auf die Gelenke. Die Rate an Nebenwirkungen bei IL-23p19-Blockade scheint sehr gering zu sein.

3.3.5 Langwirksame zielgerichtete Antirheumatika (tsDMARD)

Für die PSA gibt es 2 Substanzklassen, die aktuell zur Behandlung zugelassen sind: Der Phosphodiesterase-4-Inhibitor Apremilast und 2 Januskinase-Inhibitoren (JAKI) Tofacitinib und Upadacitinib. Vorteile dieser Medikamente sind ihre bessere Wirksamkeit im Vergleich zu den klassischen csDMARD und gegenüber den bDMARD ihre orale Verfügbarkeit.

PDE-4-Inhibitor Apremilast

Apremilast kann nach csDMARD-Versagen eingesetzt werden und wenn es Gründe gibt, bDMARD oder JAKI nicht einzusetzen. Grund hierfür ist die relativ schwache Wirkung von Apremilast: Es wurde kaum ein ACR70-Ansprechen in Studien beobachtet und bzgl. mancher Parameter auch kein signifikanter Unterschied zu Placebo. Nichtsdestotrotz kann Apremilast bei Patienten mit relativ milder Erkrankung und Kontraindikationen für stärker immunsuppressive Medikamente (z. B. bei chronischen Infekten) eingesetzt werden (Gossec et al. 2020). Apremilast überzeugt mit seinem Nebenwirkungsprofil. Hier zeigten sich bis auf Kopfschmerzen und gelegentlich Diarrhöen kaum Auffälligkeiten. Auch ist ein Blutmonitoring nicht notwendig. Zu erwähnen ist, dass Apremilast mit einem erhöhten Risiko für psychiatrische Erkrankungen, wie Schlaflosigkeit und Depression, assoziiert ist. Hier bedarf es besonderer Aufklärung und Vorsicht, da die Depression eine Komorbidität der PsA darstellt.

Januskinase-Inhibitoren

Januskinasen (JAK) sind Enzyme, die proinflammatorische Zytokinsignale nach Bindung an den Rezeptor in die Zelle via STAT-Signalweg leiten. Als Unterform gibt es JAK1, JAK2, JAK3 und Tyk. Dieser JAK-STAT-Signalweg konnte effektiv durch sog. Small Molecules blockiert werden und führte dazu, dass mittlerweile 4 JAK-Inhibitoren (JAKI) zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen sind. Für die PsA gibt es aktuell 2 Zulassungen: Tofacitinib und Upadacitinib.

Tofacitinib ist ein JAK1- und JAK3-Inhibitor und bereits seit einigen Jahren im Einsatz. In Studien zeigte Tofacitinib in Kombination mit MTX Effektivität im Vergleich zu Placebo. In der OPAL-Broaden-Studie (Mease et al. 2017) erreichte Tofacitinib ähnliche Ansprechraten wie der Vergleichsarm mit Adalimumab. Die Studie war jedoch nicht statistisch darauf ausgelegt, eine Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit aufzuweisen. Zu Monat 3 erreichten 26 % eine MDA in dem 5-mg-Tofacitinib-Arm (2 ×/d) vs. 25 % im Adalimumab-Arm und 7 % im Placebo-Arm. PASI 75 wurde in 43 % bei Tofacitinib vs. 15 % (Placebo) erreicht.

ALS FAUSTREGEL GILT

Die Impfung gegen Herpes zoster ist dringend bei Einsatz eines JAKI zu empfehlen.

An Nebenwirkungen werden bei den JAKI ein Risiko für Herpes zoster und Thrombosen beschrieben. In einer Langzeitbeobachtungsstudie zu Tofacitinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden signifikant vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse und Malignome im Vergleich zu TNF- α -Blockern nachgewiesen. Aufgrund dessen gilt es, hier ein besonderes Monitoring und eine dezidierte Aufklärung durchzuführen (www.businesswire.com/news/home/20210127005184/en).

Upadacitinib, ein JAK1-selektiver Inhibitor wird nur 1 ×/d in einer Dosierung von 15 mg eingenommen. In einer H2H-Studie wurde demonstriert, dass Upadacitinib Adalimumab nicht unterlegen ist. Es zeigte sich auch ein Ansprechen der Hautpsoriasis und Enthesitis (McInnes et al. 2021). MDA zu Wo. 24 erreichten 36,6 % unter Upadacitinib vs. 12,3 % unter Placebo (Adalimumab 33,3 %). Abheilung der enthesialen Beteiligung war unter Upadacitinib 53,7 % vs. 32,4 % Placebo (Adalimumab 47,2 %). Dabei ist ein schnelles Ansprechen bereits in wenigen Wo. zu beobachten. Eingesetzt werden kann Upadacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit MTX.

Auch unter Upadacitinib ist über Thrombosen, möglicher Herpes zoster und vermehrte Infektanfälligkeit aufzuklären. Gelegentlich wird die Erhöhung der Kreatinkinase (CK) beobachtet.

ALS FAUSTREGEL GILT

tsDMARD sind als tägliche Therapie p.o. mit kurzer Halbwertszeit gut steuerbar (> Tab. 3.4).

Tab. 3.4 Target Synthetic DMARD (tsDMARD) in der Therapie der PsA: PDE-4-Inhibitor und JAK-Inhibitoren

Wirkstoff	Wirkprinzip	Dosierung
PDE-4-Inhibitor		
Apremilast	PDE-4-Inhibition	Aufdosierung beginnend mit 10 mg 1-0-0 p.o. (Starterpackung möglich) u. Steigerung bis 30 mg 1-0-1
JAK-Inhibitor		
Tofacitinib	JAK1/3-Inhibition	5 mg p.o. 1-0-1
Upadacitinib	JAK1-Inhibition	15 mg p.o. 1 ×/d

JAK = Januskinase, PDE-4 = Phosphodiesterase-4

3.4 Ausblick

Wie bei anderen rheumatischen Erkrankungen hat die Einführung und Weiterentwicklung von Biologika und die Entdeckung von tsDMARD zu einer erheblichen Verbesserung unseres Therapie-repertoires für Patienten mit einer PsA geführt. Gleichwohl bleibt weiterhin ein wesentlicher Anteil an Therapieversagern, sodass neue Therapieentwicklungen notwendig sind. Diese beinhalten Ansätze, die über eine Modulation des Mikrobioms die Aktivität der PsA und der Enthesitis zu hemmen versuchen.

Essentials für die Hausarztpraxis

- Eine **milde Verlaufsform** der PsA kann durch NSAID kontrolliert werden, einschließlich von COX-2-Inhibitoren.
- Bei **schlechten prognostischen Faktoren** wie hohe Entzündungszeichen oder polyartikulärem Befall sollte die Therapie frühzeitig eskaliert werden.
- Die nicht optimalen Behandlungsmöglichkeiten mit den vorhandenen Medikamenten machten es notwendig **neue Therapieprinzipien** mit TNF- α -Blockern, Interleukin-17- und -23-Blockern, zielgerichteten Antirheumatika, dem PDE-4-Inhibitor Apremilast und Januskinase-Inhibitoren zu entwickeln.

LITERATUR

- Araujo EG et al.: Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Seminars in arthritis and rheumatism* vol. 48,4 (2019): 632–637. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.05.011
- Baillet A, Gossec L, Carmona L et al.: Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 75 (2016) 965–973
- Coates LC, Soriano E, Corp N et al.: OP0229 THE GROUP FOR RESEARCH AND ASSESSMENT OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS (GRAPPA) TREATMENT RECOMMENDATIONS 2021. *Annals of the Rheumatic Diseases* 80 (2021) 139–140
- Coates LC, Strand V, Wilson H et al.: Measurement properties of the minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis. *RMD Open* 6;5(2) (2019) e001002. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001002. PMID: 31565243; PMCID: PMC6744081
- Gossec L et al.: EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* vol. 79,6 (2020) 700–712. doi:10.1136/annrheumdis-2020-21715
- McInnes IB B et al.: Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet (London, England)* vol. 382, 9894 (2013): 780–789. doi:10.1016/S0140-6736(13)60594-2
- 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 (London, England)* vol. 395, 10235 (2020) 1496–1505. doi:10.1016/S0140-6736(20)30564-X
- McInnes IB, Anderson JK, Magrey M et al.: Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 384(13) (2021) 1227–1239. doi:10.1056/NEJMoa2022516
- Mease PJ et al.: Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *The New England journal of medicine* vol. 377, 16 (2017): 1537–1550. doi:10.1056/NEJMoa1615975

- Mease PJ et al.: Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) vol. 71,7 (2019): 1112–1124. doi:10.1002/art.40851
- 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." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 79,1 (2020) 123–131. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215386
- Mease PJ et al.: Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England) vol. 395, 10230 (2020): 1126–1136. doi:10.1016/S0140-6736(20)30263-4
- Mease PJ et al.: Efficacy and safety of tildrakizumab in patients with active psoriatic arthritis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 52-week phase IIb study. *Annals of the rheumatic diseases*, annrheumdis-2020-219014. 13 May. 2021, doi:10.1136/annrheumdis-2020-219014
- Reich K et al.: Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) vol. 394, 10201 (2019): 831–839. doi:10.1016/S0140-6736(19)31773-8
- Schiff, Michael H et al.: Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses \geq 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Annals of the rheumatic diseases* vol. 73,8 (2014): 1549–1551. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205228
- Simon D, Tascilar K, Kleyer A et al.: Structural enthesal lesions in patients with psoriasis are associated with an increased risk of progression to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 26 (2020). doi: 10.1002/art.41239. Epub ahead of print. PMID: 32103639
- Tan AL, Benjamin M, Toumi H et al.: The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis--a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology* (Oxford) 46(2) (2007) 253–256. doi: 10.1093/rheumatology/kel214. Epub 2006 Jul 11. PMID: 16837473
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al.; CASPAR Study Group: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 54(8) (2006) 2665–2673. doi: 10.1002/art.21972. PMID: 16871531