

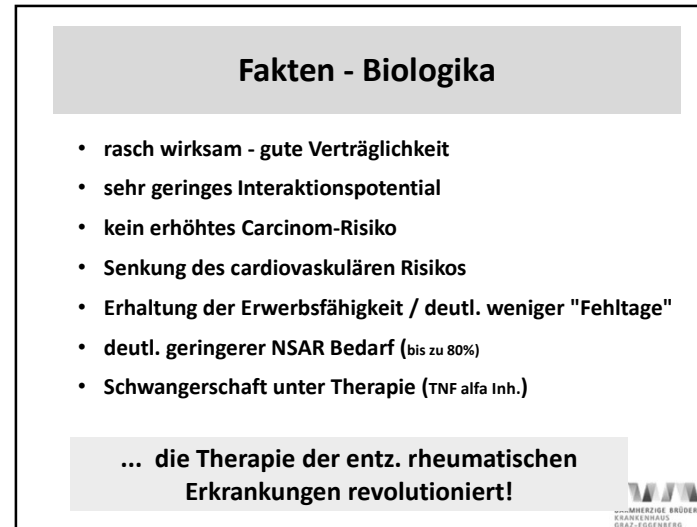


17. Wachauer
RHEUMATAG

**Biologikatherapie
bei chron. entzündlichen
rheumatischen Erkrankungen**

Raimund LUNZER
Barmherzige Brüder Graz

1

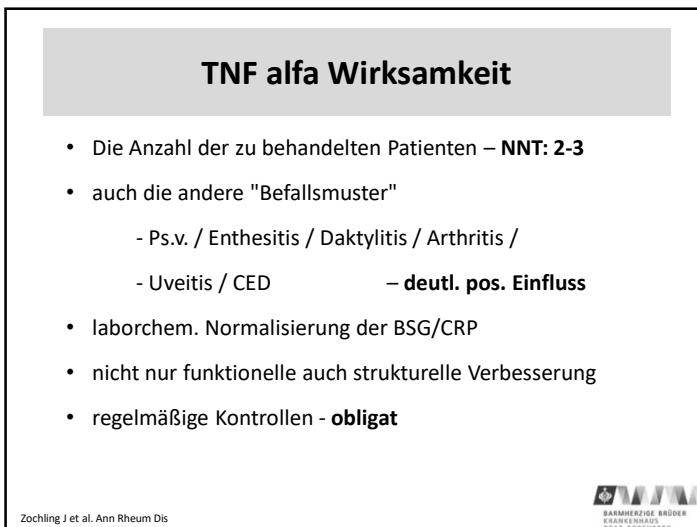


Fakten - Biologika

- rasch wirksam - gute Verträglichkeit
- sehr geringes Interaktionspotential
- kein erhöhtes Carcinom-Risiko
- Senkung des kardiovaskulären Risikos
- Erhaltung der Erwerbsfähigkeit / deutl. weniger "Fehltag"
- deutl. geringerer NSAR Bedarf (bis zu 80%)
- Schwangerschaft unter Therapie (TNF alfa Inh.)

**... die Therapie der entz. rheumatischen
Erkrankungen revolutioniert!**

2

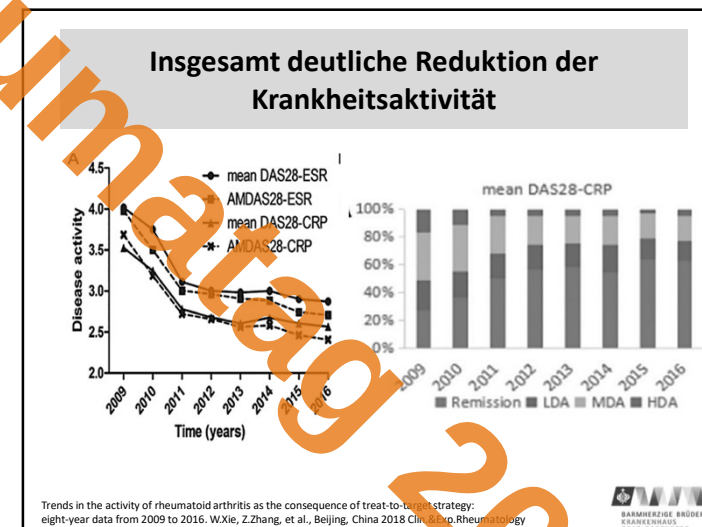


TNF alfa Wirksamkeit

- Die Anzahl der zu behandelten Patienten – **NNT: 2-3**
- auch die andere "Befallsmuster"
 - Ps.v. / Enthesitis / Daktylitis / Arthritis /
 - Uveitis / CED – **deutl. pos. Einfluss**
- laborchem. Normalisierung der BSG/CRP
- nicht nur funktionelle auch strukturelle Verbesserung
- regelmäßige Kontrollen - **obligat**

Zochling J et al. Ann Rheum Dis

3



4

2018 ... neue Erkenntnisse 2019

- IL17 Inh. - "so gut", dass bei PsO "first-line" zugelassen
 - radiol. Progressionshemmung an der WS
 - Studien zu Enc.diss. / keine TBC
 - wirken aber nicht bei CED, oder bei Augenbeteiligung
- IL23 Inh. – wirken extrem gut bei CED, *nicht aber bei SpA*
- durch mechanische Belastung Entzündung und Knochenneubildung induzierbar
- JAK Inh. exzellente Daten bei RA, CED, SpA, nicht so optimal PsO
aber für Atopische Dermatitis, SLE

Best of RA/PsA/SpA – 2018

5

Was wollen die Patienten ...?

**Menschen mit entz. rheuma.
Systemerkrankungen**

6

SpA/PsA - heutige (!!!) Ausgangslage ... ?

MAPP-Umfrage (Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis):
- 3.426 Pat. / 781 Ärzte 2017 (USA, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien; Großbritannien)

>50 % erachten
aktuelle Therapien
als belastend

46 % halten die
Therapien für
schlimmer als ihre
Erkrankung

85 % sind der
Ansicht, dass
bessere Therapien
erforderlich sind

**Hauptgründe dafür, weshalb die Therapie
als belastend empfunden wird:**^{1,2}

- Furcht oder Angst vor Injektionen
- Unerwünschte Ereignisse
- Unannehmlichkeit
- Topische Therapien: zeitaufwändig, umständlich in der Anwendung und patzig
- Laborkontrollen
- Schmerzen und Unbehagen
- Mangelnde Wirksamkeit bzw. Wirksamkeitsverlust

7

die Realität ... !

Diagnose: bis zu 72 Mo. / erste biol. Therapie bis zu 10 Jahren

	Rheumatologische Betreuung	Dermatologische Betreuung
Krankheitsaktivität	niedriger	höher
Zeit von Symptombeginn bis Diagnose (p=0,747; n= 694 vs 521)	23,6 Monate (SA= 70,7)	24,9 Monate (SA= 72,1)
Zeit von Diagnose bis erste csDMARD- Therapie (p=0,004; n= 631 vs 327)	10,7 Monate (SA= 59,4)	25,2 Monate (SA= 93,9)
Zeit von Diagnose bis erste bDMARD- Therapie (p=0,715; n=428 vs 264)	52,3 Monate (SA= 81,0)	54,7 Monate (SA= 91,6)
Zeit von erster csDMARD- bis erster bDMARD-Therapie (p=0,556; n=372 vs 178)	42,4 Monate (SA= 62,7)	39,1 Monate (SA= 63,5)

SA=Standardabweichung

Clinical specialty setting as a determinant for disease management in pat. with PsA:
Results from LOOP, a cross-sectional, multi-country, observational study
W.-H. Boehncke et al., Genf, Schweiz EULAR 2018

8

... was halten Dermatologen von "Bio, -logisch"

"Hindernisse" Biologikaverordnung: (Bayern 500 Dermatolo.)

- 65% verursache hohe Kosten
- 62% gaben die geringe Vergütung als Grund an
- 53% fürchteten Regresse
- 11% Skepsis
- 12% ein Mangel an Evidenz
- 15% zu geringe Effizienz der Therapie mit Biologikapräparaten

40%

Guideline-compliant prescription of biologicals and possible barriers in dermatological practices in Bavaria.
Schielein M. C. et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2018, Feb.

9

wäre "früher" besser ...?

Achieving Remission in PsA by early Initiation of TNF Inhibition: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Golimumab + MTX vs. Placebo + MTX.
L. van Mens et al., ACR 2018 Amsterdam

	Demografie
Mediane Krankheitsdauer	0,5 (0,5-2) Jahre
Krankheitsaktivität zum Startpunkt	DAS CRP 2,25 (1,86-2,78)
	SJC (66): 5(4-8,25)
	TJC (68): 10(5-15,3)
	PASI 1,75(0,35-4,48)
median MTX dosage	19,2(4,5) mg/Woche (TNFi-Gruppe)
	21,2(2,4) in MTX-Gruppe

BARMHERZIGE BRÜDER
KRANKENHAUS
GRIFF-LEUSENBURG

10

"früher" wäre schon extrem effektiv ...!

Achieving Remission in PsA by early Initiation of TNF Inhibition: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Golimumab + MTX vs. Placebo + MTX.
L. van Mens et al., ACR 2018 Amsterdam

	TNFi-Gruppe	MTX-Gruppe
DAS Remission in Woche 22 (primärer Endpunkt)	81%	42%, p=0,004
DAS Remission in Woche 8	73%	42%, p=0,025
MDA erreicht in Woche 22	81%	29%, p<0,001
MDA erreicht in Woche 8	58%	21%, p=0,008

BARMHERZIGE BRÜDER
KRANKENHAUS
GRIFF-LEUSENBURG

11

BeSt

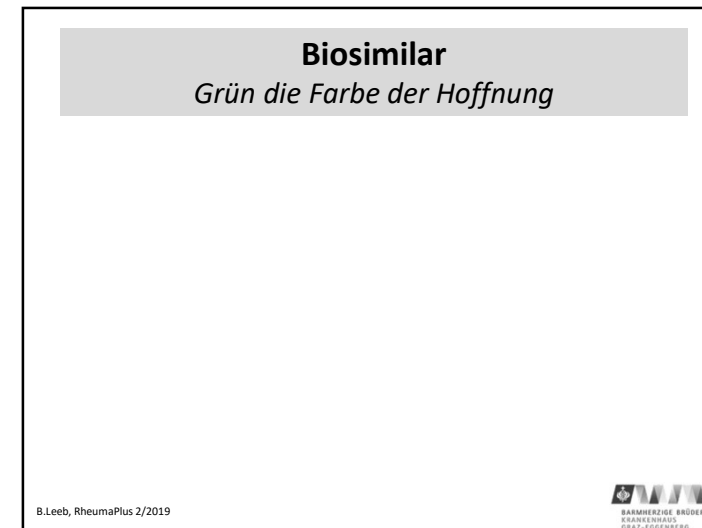
Gruppe 1 n = 126	Gruppe 2 n = 121	Gruppe 3 n = 133	Gruppe 4 n = 128
MTX 7,5 → 15 mg/Wo.	MTX 7,5 → 15 mg/Wo.	MTX 7,5 mg/Wo. + SSA + Pred. 60 → 7,5 mg/d	MTX 7,5 → 25 mg/Wo. + Infliximab 3 mg/kg/8 Wo.
MTX 25-30 mg/Wo.	MTX 25 mg/Wo.	MTX 25 mg/Wo. + SSA + Pred. 7,5	MTX + Infliximab: 3 Dosissteigerungen möglich
SSA	MTX + SSA	MTX + CsA + Pred.	SSA
Leflunomid 20 mg/d	MTX + SSA + HCQ 200 mg/d	MTX + Infliximab 3 mg/kg	
MTX 25 mg/Wo. + IFX 3 mg/kg	MTX + SSA + HCQ + Pred. 7,5 mg/d	MTX + Infliximab: 3 Dosissteigerungen möglich	Leflunomid 20 mg/d
MTX + Infliximab: 3 Dosissteigerungen möglich	MTX 25 mg/Wo. + IFX 3 mg/kg/8 Wo.	Leflunomid 20 mg/d	MTX 25 mg/Wo. + CsA + Pred. 7,5 mg/d
Gold 50 mg/Wo. + 3 Gaben Methylprednisolon (120 mg)	MTX + Infliximab: 3 Dosissteigerungen möglich	Gold 50 mg/Wo. + 3 Gaben Methylprednisolon (120 mg)	Gold 50 mg/Wo. + 3 Gaben Methylprednisolon (120 mg)
MTX 25 mg/Wo. + CsA 2,5 mg/kg/d + Pred. 7,5 mg/d	MTX 25 mg/Wo. + CsA 2,5 mg/kg/d + Pred. 7,5 mg/d	AZA 2-3 mg/kg/d + Pred. 7,5 mg/d	AZA 2-3 mg/kg/d + Pred. 7,5 mg/d
Leflunomid 20 mg/d	Leflunomid 20 mg/d		

Goekoop-Ruiterman Y.P. et al., Arthritis Rheum 2005; 52: 3381-3390

12



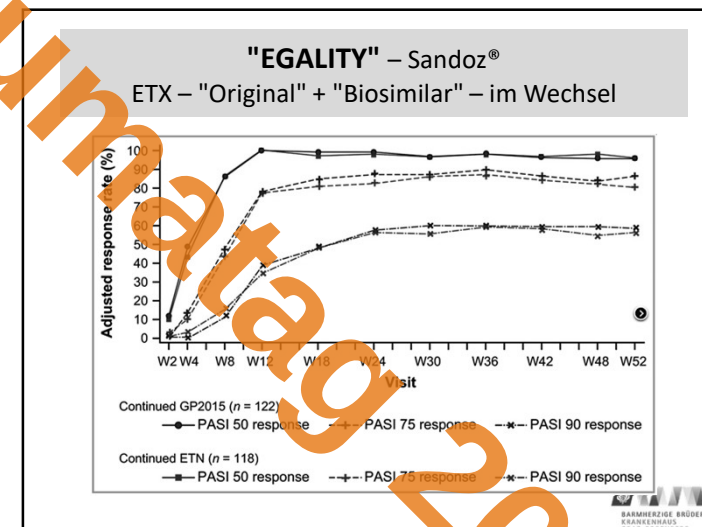
13



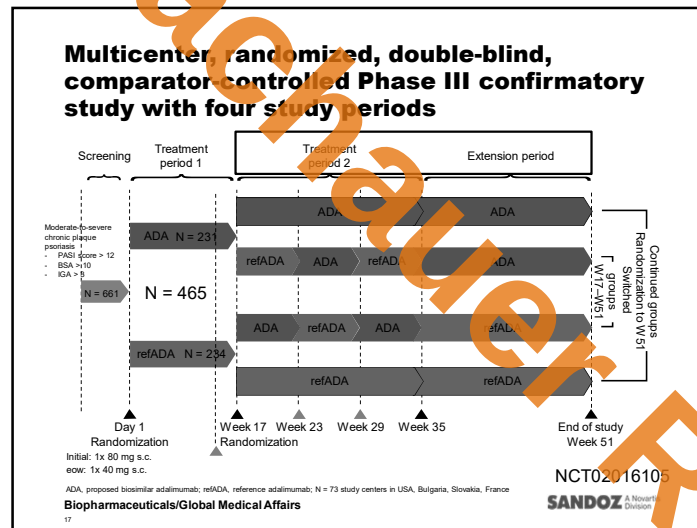
14



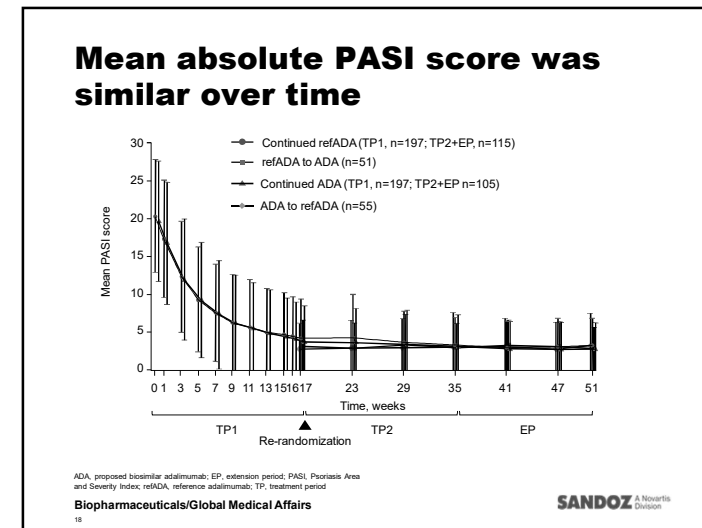
15



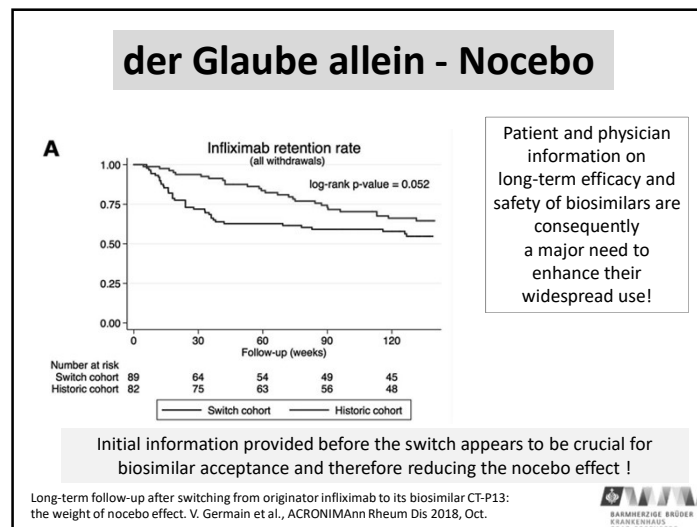
16



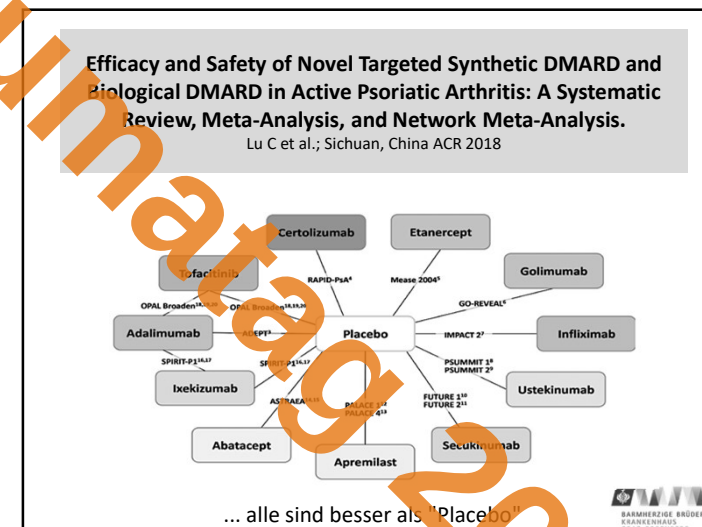
17



18



19



20

Drug Tolerability and Discontinuation Reasons of 7 Biologics
5000 Pat. of Rheumatoid Arthritis.
Ebina K et al., Saita, Japan ACR Chicago 2018

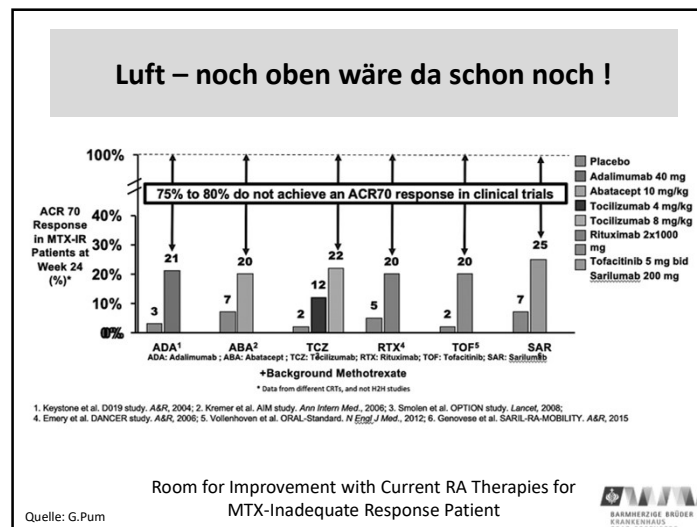
Beendigung wegen...	Wirkverlust	„nontoxic“ AEs	„toxic“ AEs	Remission
Gesamt	45%	22%	21%	11%
TCZ	23%	68%	12%	6%
ABT	26%	69%	7%	5%
GLM	32%	57%	16%	7%
CZP	34%	62%	6%	5%
ETN	38%	55%	11%	3%
ADA	39%	52%	15%	10%
IFX	39%	51%	17%	11%

- „Toxic“: Infektionen, Hautreaktionen, Organkomplikationen etc.
- „Non Toxic“: Patientenwunsch, Schwangerschaft etc.

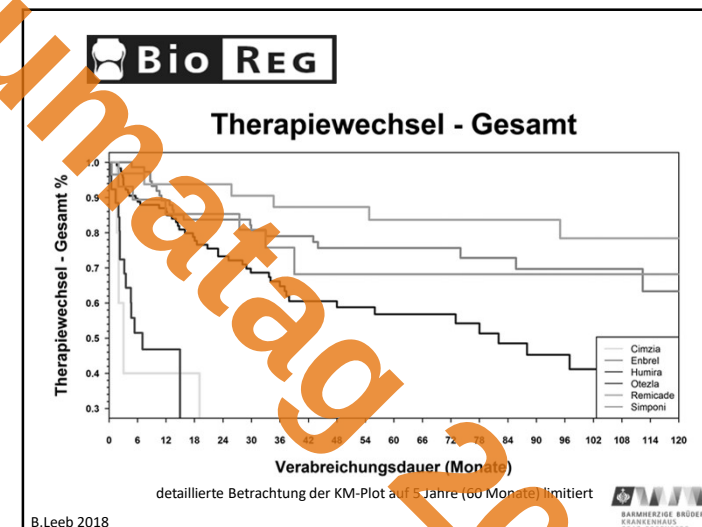
21

Rheumatherapie
– wirklich *soo* erfolgreich ... ?

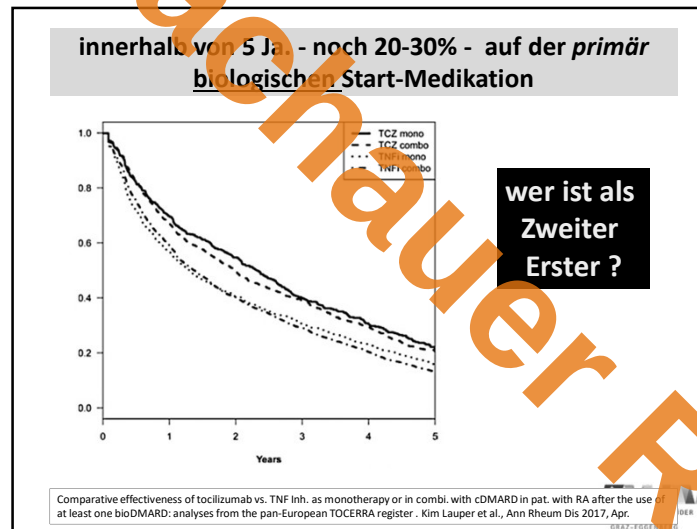
22



23



24



25

jeder will Leitlinien

aber individuell behandelt werden

BARMHEIZIGE BRÜDER
KRANKENHAUS
GRIEF-LEUSENBERG

26

shared decision ...?

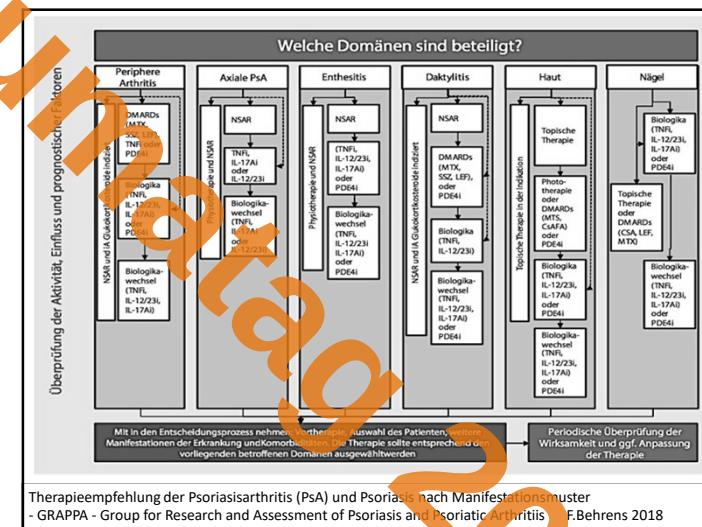
was wollen Patienten...

... denn auch noch ?

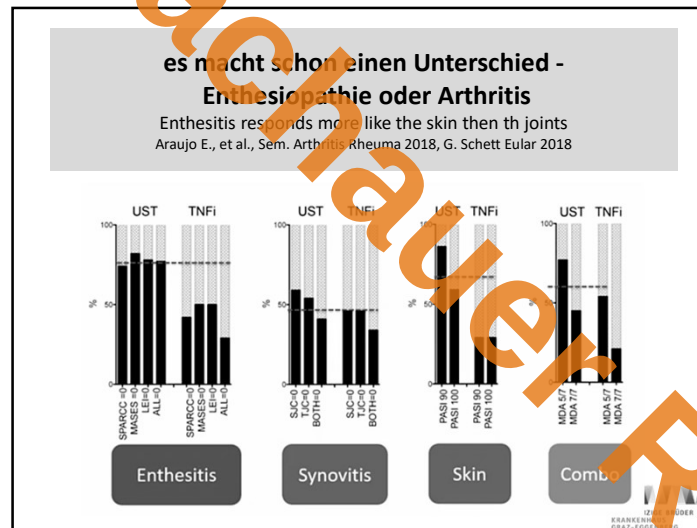
... Pech, das Falsche gewählt

BARMHEIZIGE BRÜDER
KRANKENHAUS
GRIEF-LEUSENBERG

27



28



29

wie können ⁵⁰ga^r auf die Wünsche des Pat. eingehen

- orale Therapie verfügbar - "auf Niveau der Biologika"
- s.c. od. auf Wunsch i.v.
- Karzinominzidenz
- Infekte
- Schwangerschaft
- "nebenbei" positiv Haut, GIT; etc.
- Management der Ko-Faktoren (Arbeitsplatz)

30

Ko-Morbiditäten
die Kontrolle d. Grunderkrankung alleine ist "zu-wenig"

- ... je mehr Komorbiditäten desto geringere Remissions - "Möglichkeit" nach 2 Jahren – 41% mind. 2 Ko-Morbiditäten
- Cardiovasculäre Ereignisse – lassen sich reduzieren
- Diabetes mel. – zB bei PsA/Pso sicher relevanter
- Infektionen
- Depressionen (50-70%)
- Fatigue

– aber nicht korreliert mit der Krankheitsaktivität

31

und wenn man(n) es umsetzt !
Use of Inter-Professional Collaboration to Improve Adherence to ACR of Recommendations for Use of Disease Activity Measures
ACR2018, E. Weinberger et al.

- Erhebung der Patientendaten im Rahmen eines interdisziplinären Team-basierten Settings effektiver ...
- Ausgabe /Auswertung des RAPID3 Fragebogens durch medizi. Fachgesellschaften
- Pat. 4485 MetroHealth Medical Center
- Interprofessionelle Zusammenarbeit ist eine effektive Methode auch zur Verbesserung der Adhärenz

	Anteil RAPID3
Prä-interventionell	17,8% (474/2663)
Post-interventionell	45,7% (832/1822)

*p < 0,001

32

Sicherheit



33

Malignome und bDMARD-Therapie – weiter(hin) keine negativen Signale

Publikation	Datengrundlage	Ergebnis
Mercer et al. (062) Lymphome BSRBR	11.931 TNFi-Patienten vs. 3.367 B-naive Pat.	HR 1.00
Mercer et al. (061) Lymphome eur.Reg.	124.997 RA-Pat. – bDMARD vs. bionativ	IR/100.000 PJ 89 naiv vs. 81 TNFi
Maneiro et al. (063)	Metaanalyse aus 113 RCTs	OR für alle Substanzen n.s. (TNFi 1.01)
Wadström et al. (064) Malignome Schweden	22.543 bDMARD vs. 46.610 bionativ vs. 107.491 Gen.Popul.	GenPop = bDMARD < bionativ – keinerlei signif. Häufungen

K.Krüger D 2018



34

OP ... doppelter Intervall – ist zu lange "Cortison ist sicher nicht besser"

- The potential benefit of preventing post-operative infections by stopping biologics (different surgical procedures pose different risks of infection and wound healing) should be balanced against the risk of a peri-operative flare in disease activity (grade 2B, SOA 97%).

For most biologics consideration should be given to planning surgery when at least **one dosing interval** has elapsed for that specific drug

The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis
Christopher R. Holroyd et al. Oxf.J.Rheuma. 2018 Sept



35

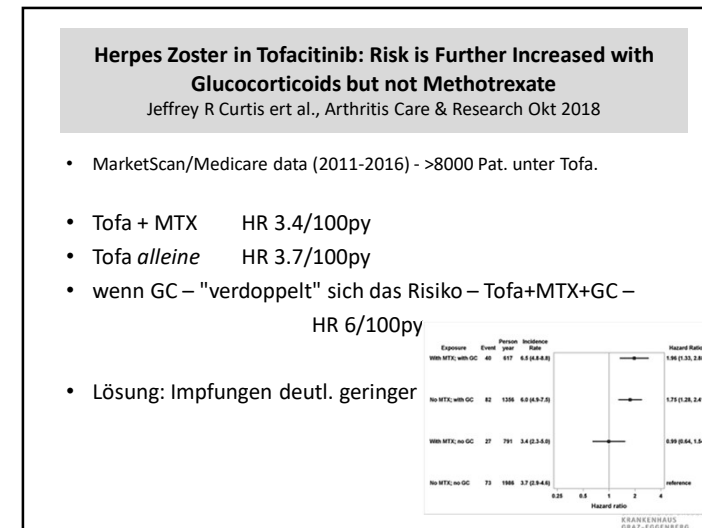
2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty

BIOLOGIC AGENTS: STOP these medications prior to surgery and schedule surgery at the end of the dosing cycle. RESUME medications at minimum 14 days after surgery in the absence of wound healing problems, surgical site infection, or systemic infection.	Dosing Interval	Schedule Surgery (relative to last biologic agent dose administered) during
Adalimumab (Humira)	Weekly or every 2 weeks	Week 2 or 3
Etanercept (Enbrel)	Weekly or twice weekly	Week 2
Golimumab (Simponi)	Every 4 weeks (SQ) or every 8 weeks (IV)	Week 5
Infliximab (Remicade)	Every 4, 6, or 8 weeks	Week 5, 7, or 9
Abatacept (Orencia)	Monthly (IV) or weekly (SQ)	Week 5
Certolizumab (Cimzia)	Every 2 or 4 weeks	Week 3 or 5
Rituximab (Rituxan)	2 doses 2 weeks apart every 4-6 months	Month 7
Tocilizumab (Actemra)	Every week (SQ) or every 4 weeks (IV)	Week 2
Anakinra (Kineret)	Daily	Day 2
Secukinumab (Cosentyx)	Every 4 weeks	Week 5
Ustekinumab (Stelara)	Every 8 weeks	Week 13

36



37



38

es gibt immer 2 "Seiten"

SÄRMERZHE BRÜDER KLINIKUM KRAKENHAUS GATZ-JUCHENBERG

39

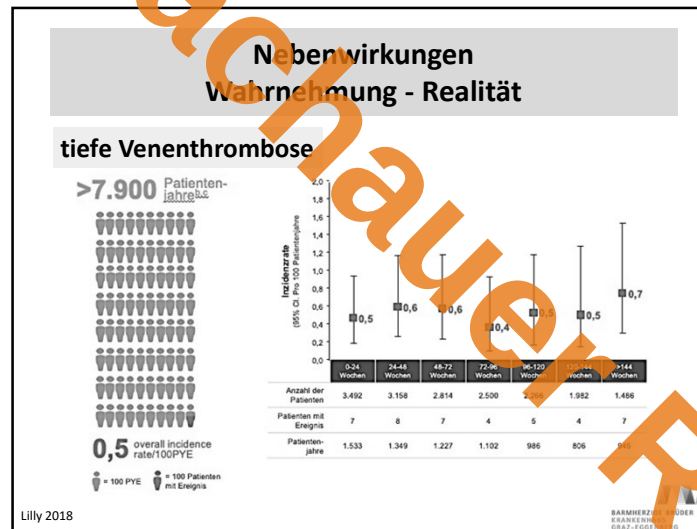
neuer JAK - Upadacitinib

SELECT-EARLY Efficacy Results^{1,†}

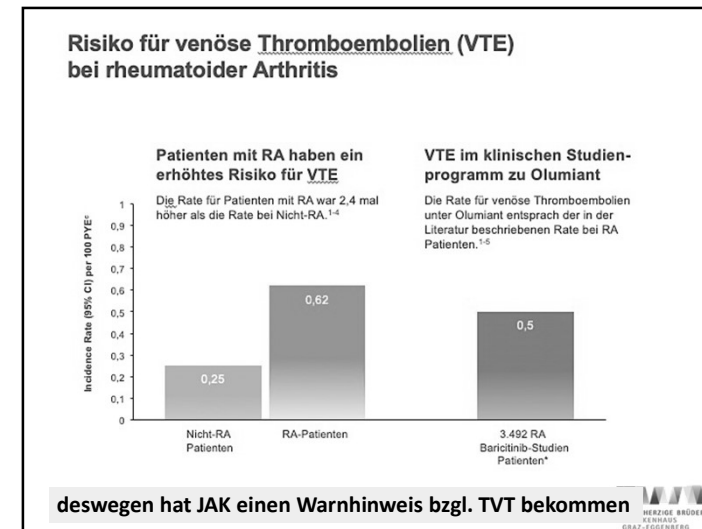
	Week 12			Week 24		
	MTX (n=314)	Upadacitinib 15 mg (n=317)	Upadacitinib 30 mg (n=314)	MTX (n=314)	Upadacitinib 15 mg (n=317)	Upadacitinib 30 mg (n=314)
ACR20 ^a	34%	76%	77%	59%	79%	78%
ACR50 ^a	28%	52%	56%	33%	60%	66%
ACR70 ^a	14%	32%	37%	18%	44%	50%
Clinical Remission (DAS28[CRP]) ^b	14%	36%	41%	18%	48%	50%
LDA (DAS28[CRP]) ^c	28%	53%	55%	32%	60%	65%

Upadacitinib Monotherapy Meets All Primary and Ranked Secondary Endpoints Versus Methotrexate in a Phase 3 Study in Rheumatoid Arthritis, 2018; Source Abbvie

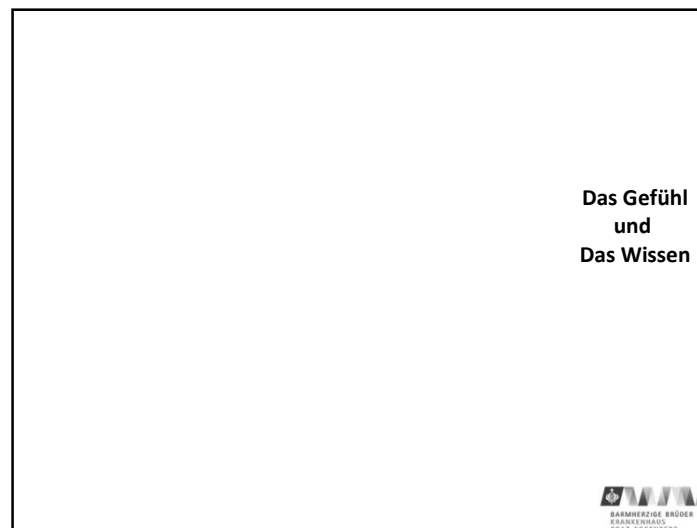
40



41



42



43