



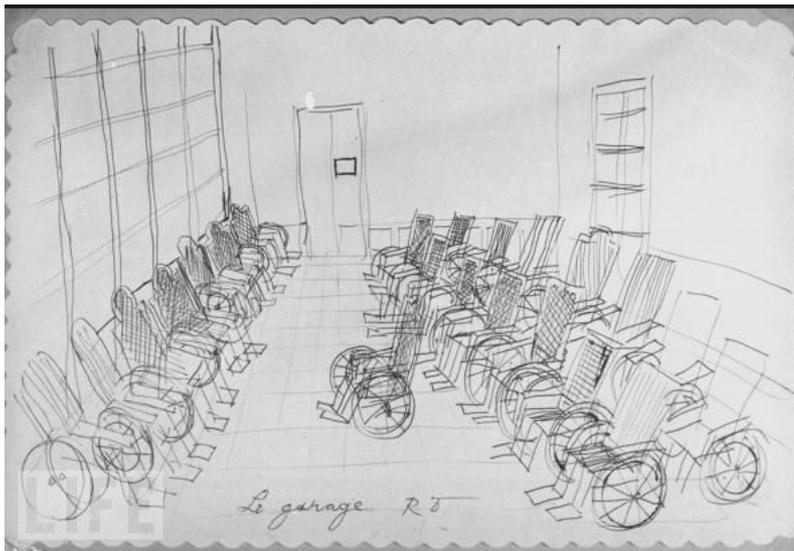
Neue Entwicklungen in der Rheumatologie

Andrea Rubbert-Roth
Klinik I für Innere Medizin
Uniklinik Köln

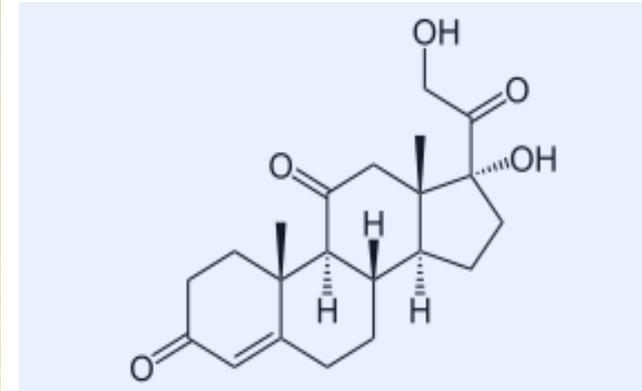
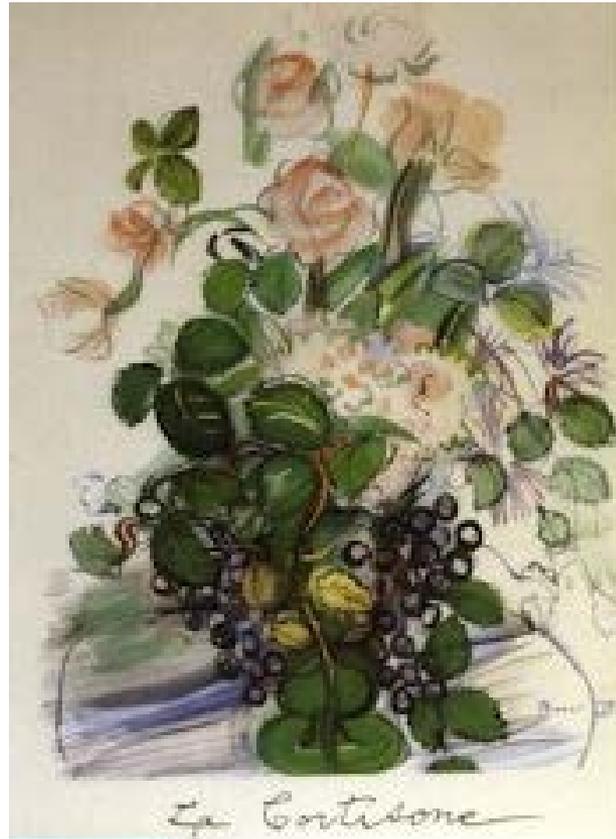
Köln, 9. September 2017



Raoul Dufy:
Mit 53 Jahren an einer rheumatoiden
Arthritis (RA) erkrankt...

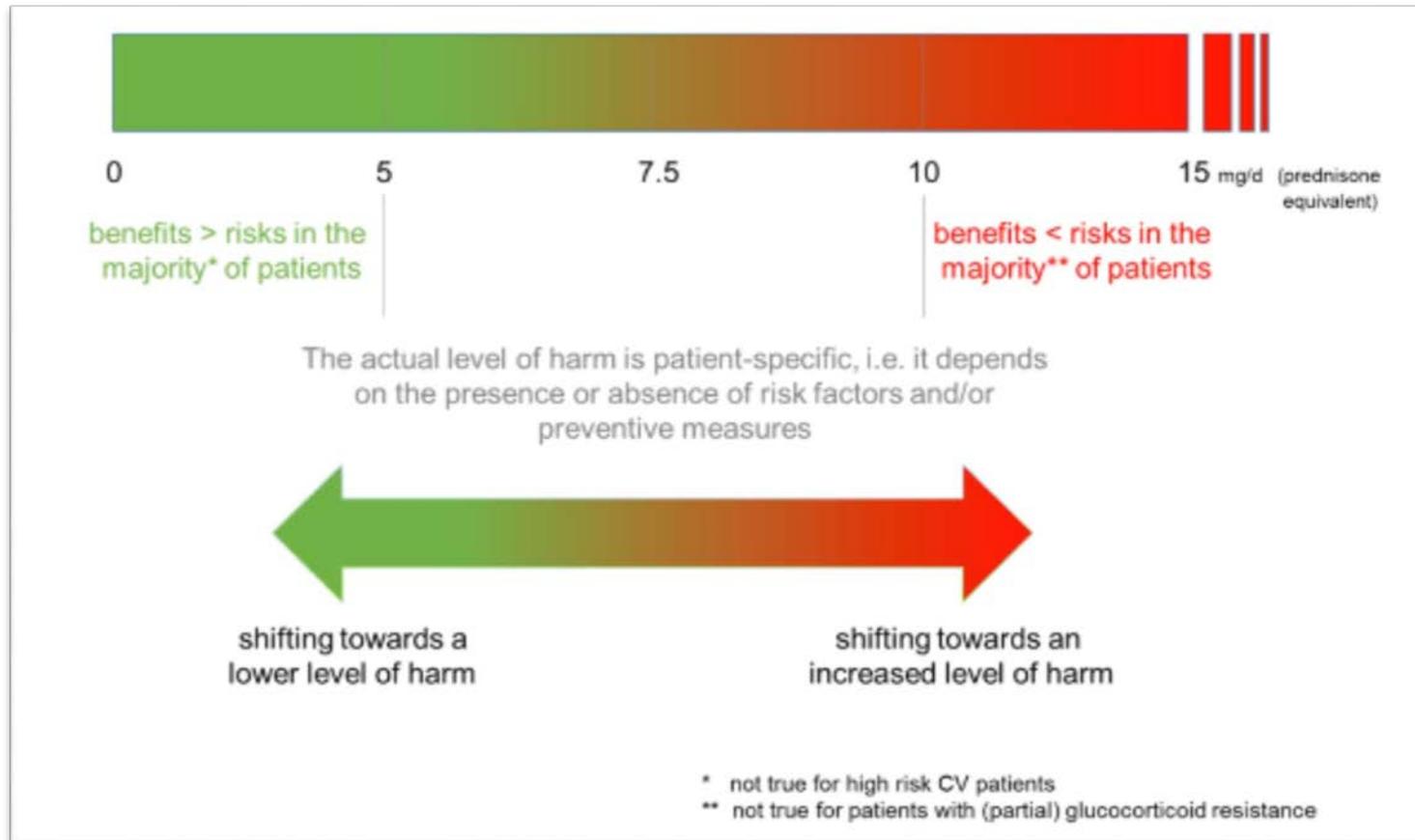


(1877-1953)



Because his joints hurt less and he could move more, he continued to take cortisone-type drugs for the rest of his life. However, **it took cortisone only three years to kill him** at age 76 by causing massive bleeding from a stomach ulcer.

Risikoabschätzung bei längerer Steroidtherapie bei rheumatischen Erkrankungen je nach Tagesdosis





ARD Online First, published on March 6, 2017 as 10.1136/annrheumdis-2016-210715

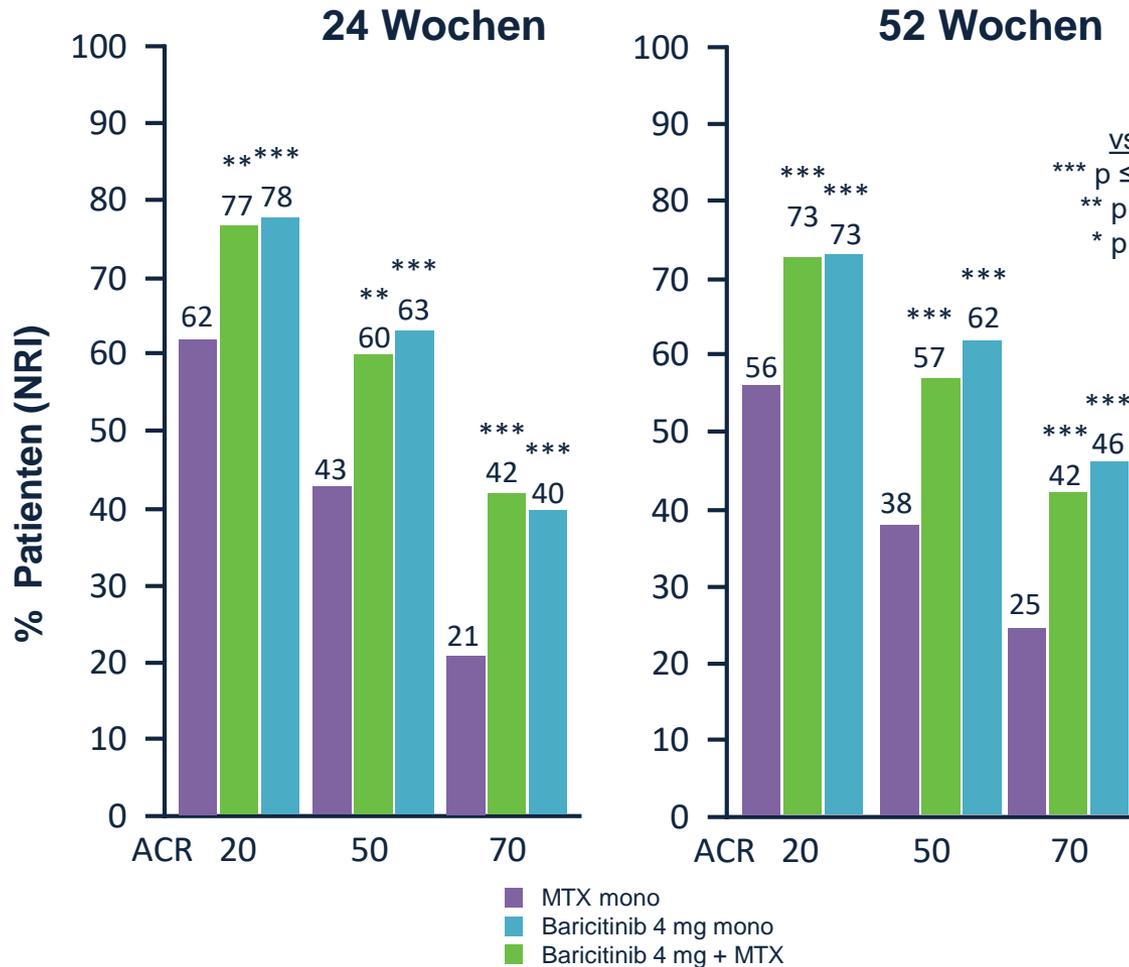
Recommendation

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update

Josef S Smolen,^{1,2} Robert Landewé,^{3,4} Johannes Bijlsma,⁵ Gerd Burmester,⁶ Katerina Chatzidionysiou,⁷ Maxime Dougados,⁸ Jackie Nam,⁹ Sofia Ramiro,¹⁰ Marieke Voshaar,¹¹ Ronald van Vollenhoven,^{3,4} Daniel Aletaha,¹ Martin Aringer,¹² Maarten Boers,¹³ Chris D Buckley,¹⁴ Frank Buttgerit,⁶ Vivian Bykerk,^{15,16} Mario Cardiel,¹⁷ Bernard Combe,¹⁸ Maurizio Cutolo,¹⁹ Yvonne van Eijk-Hustings,²⁰ Paul Emery,¹⁰ Axel Finckh,²¹ Cem Gabay,²¹ Juan Gomez-Reino,²² Laure Gossec,²³ Jacques-Eric Gottenberg,²⁴ Johanna M W Hazes,²⁵ Tom Huizinga,¹¹ Meghna Jani,²⁶ Dmitry Karateev,²⁷ Marios Kouloumas,^{28,29} Tore Kvien,³⁰ Zhanguo Li,³¹ Xavier Mariette,³² Iain McInnes,³³ Eduardo Mysler,³⁴ Peter Nash,³⁵ Karel Pavelka,³⁶ Gyula Poór,³⁷ Christophe Richez,³⁸ Piet van Riel,³⁹ Andrea Rubbert-Roth,⁴⁰ Kenneth Saag,⁴¹ Jose da Silva,⁴² Tanja Stamm,⁴³ Tsutomu Takeuchi,⁴⁴ René Westhovens,^{45,46} Maarten de Wit,⁴⁷ Désirée van der Heijde¹⁰

Übersicht: Aktuell verfügbare DMARDs

Synthetic DMARDs (sDMARDs)		Biological DMARDs (bDMARDs)	
Conventional synthetic (csDMARDs)	Targeted synthetic (tsDMARDs)	Biological originator (boDMARDs)	Biosimilar (bsDMARDs)
<ul style="list-style-type: none">MTXLEFTripleSSZ(HCQ)	<ul style="list-style-type: none">TOFABaricitinibFilgotinibABT-494	<ul style="list-style-type: none">ADAINFLETANGOLICERTABATOCIRTX	<ul style="list-style-type: none">



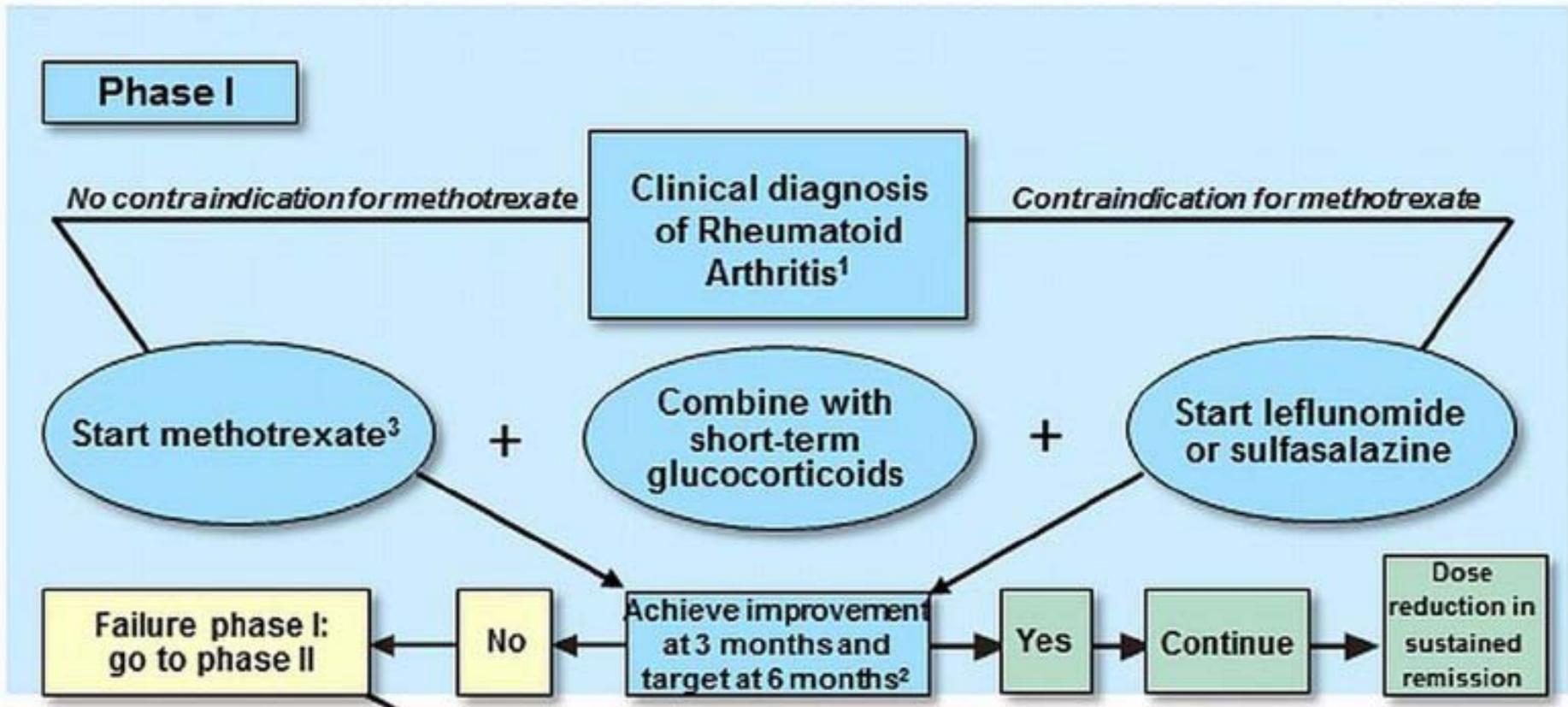
Die MTX-Dosis betrug
 20 mg/Woche (oder 12,5
 mg Woche, sofern bei dem
 Patient die geringere Dosis
 klinisch indiziert war)

Primärer Endpunkt
 (Nichtunterlegenheit;
 ≤ 12%): ACR20 nach
 Woche 24 unter Baricitinib
 4 mg vs. MTX

Non- Responder imputation

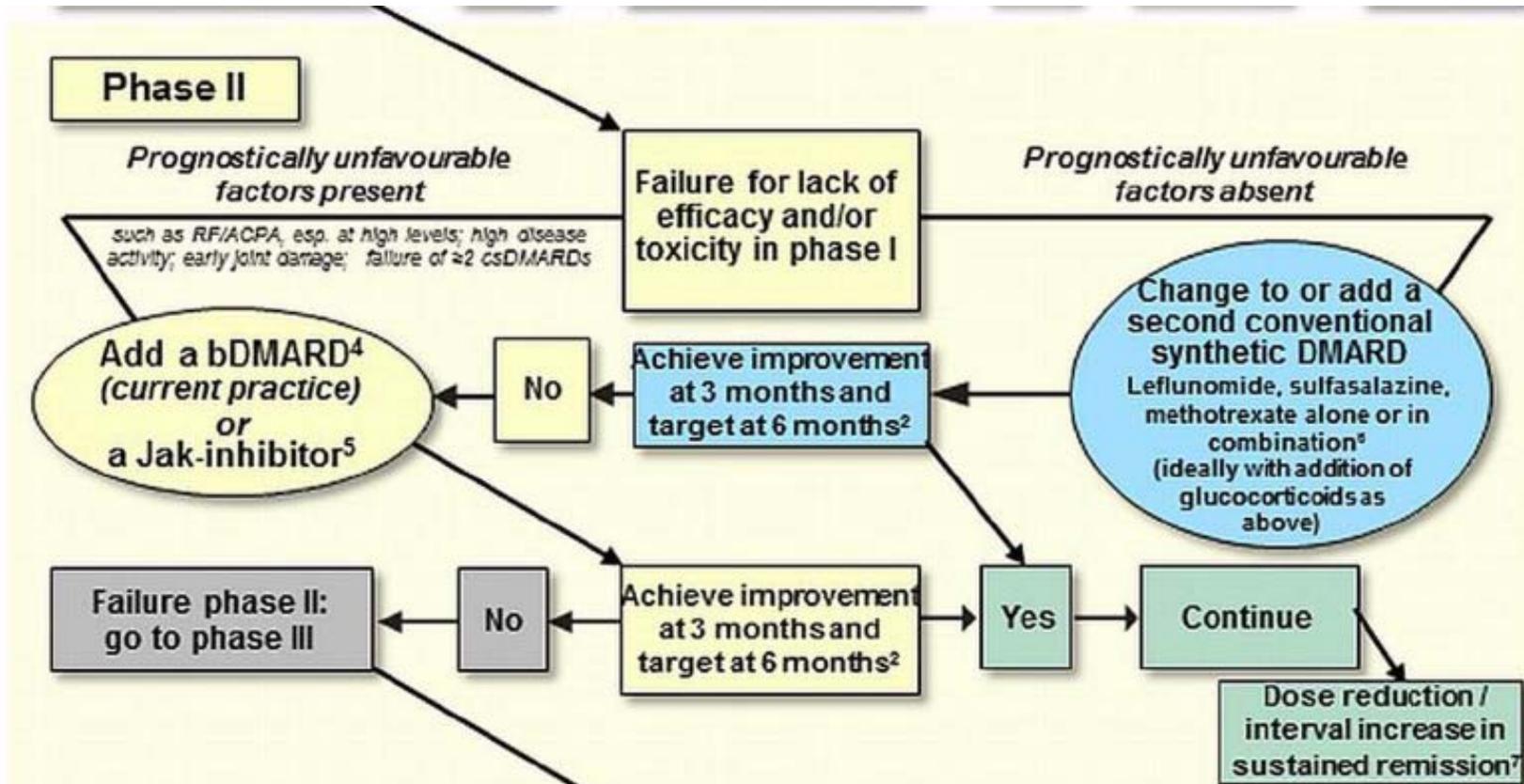
vs. MTX
 *** p ≤ 0,001
 ** p ≤ 0,01
 * p ≤ 0,05

2016 EULAR Recommendations for RA : Phase I



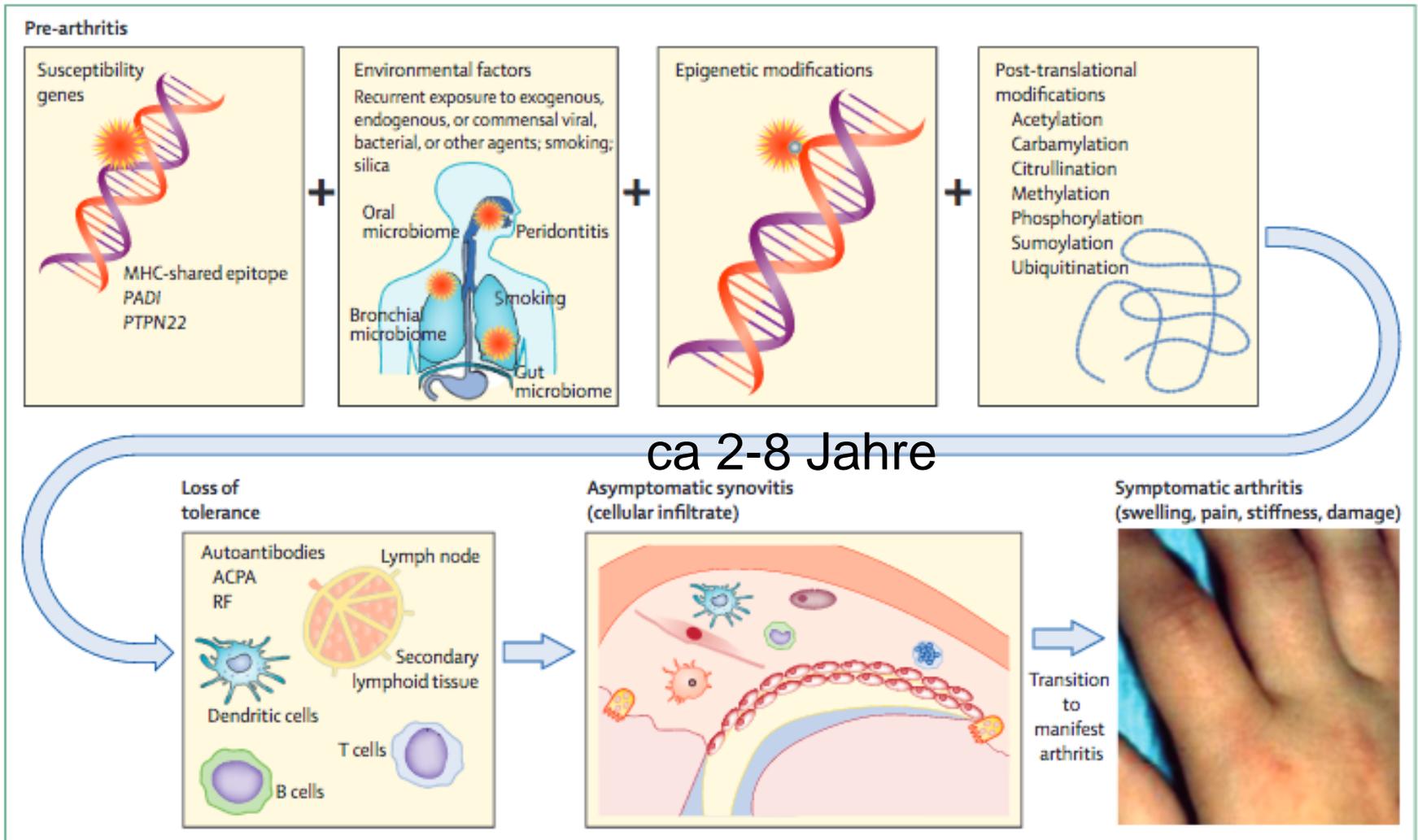
Therapieziel: Remission bzw niedrige Krankheitsaktivität

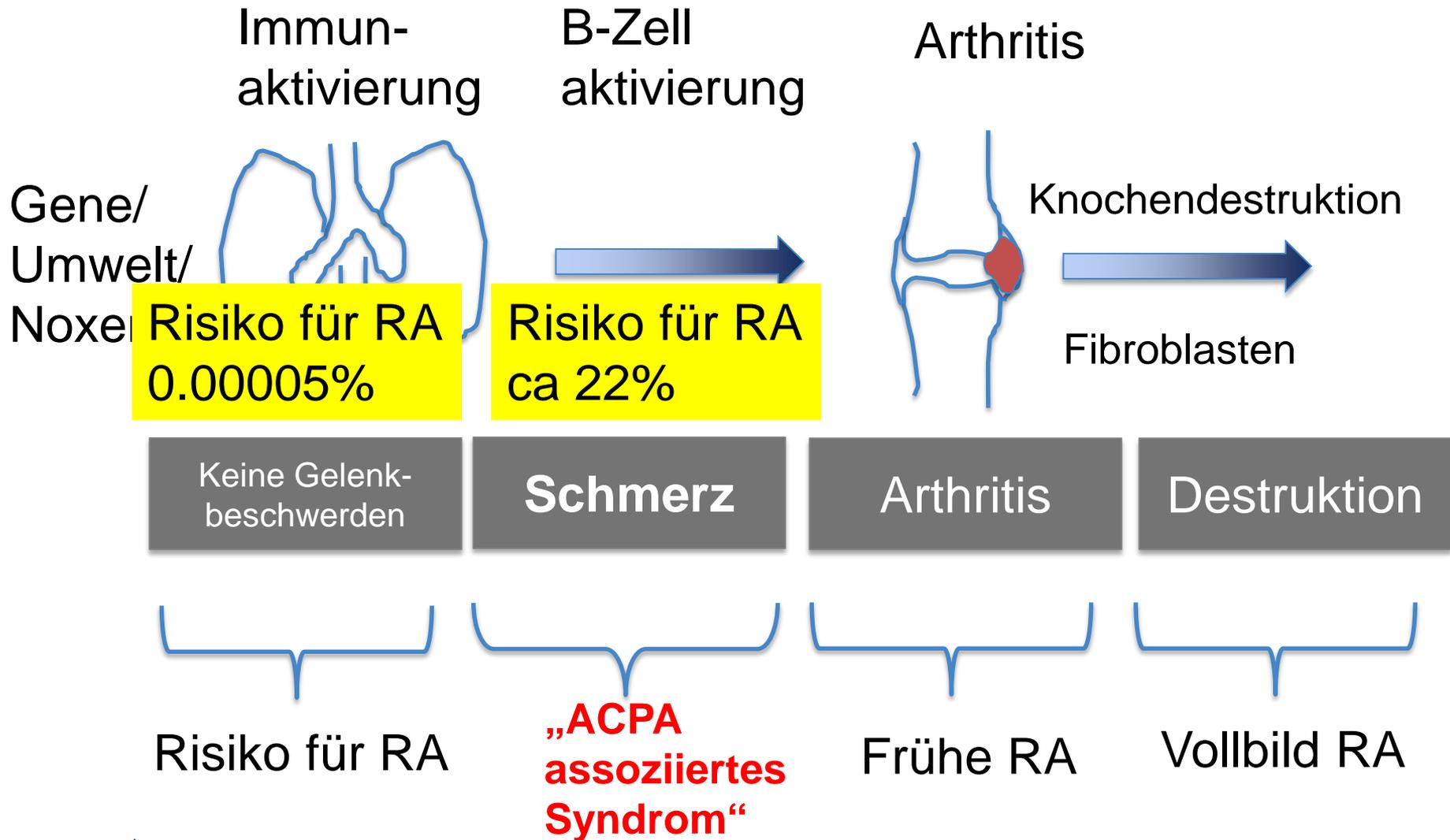
2016 EULAR Recommendations for RA : Phase II



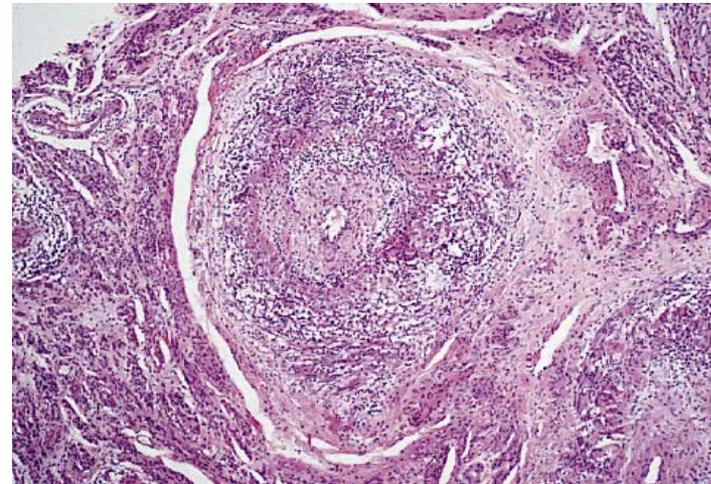
Therapieziel: Remission bzw niedrige Krankheitsaktivität

Pathogenese der Prä-RA





Riesenzellararteritis





Riesenzellarteritis (RZA)

- Riesenzellarteritis = RZA („Giant cell arteritis = GCA“)
- RZA kann auch ohne Befall der extrakraniellen Kopffartorien auftreten (z.B. Aortitis), andererseits verursacht eine hochfloride Arteritis temporalis nicht immer klinische Symptome
- Typisch: Entzündungsserologie, keine Autoantikörper
polymyalgische Beschwerden möglich, aber nicht obligat
- Komplikationen sind einerseits Stenosen mit Claudicatio/Ischämie, sowie Ausbildung von Aneurysmen und Wanddissektionen, erhöhte Rate für zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse

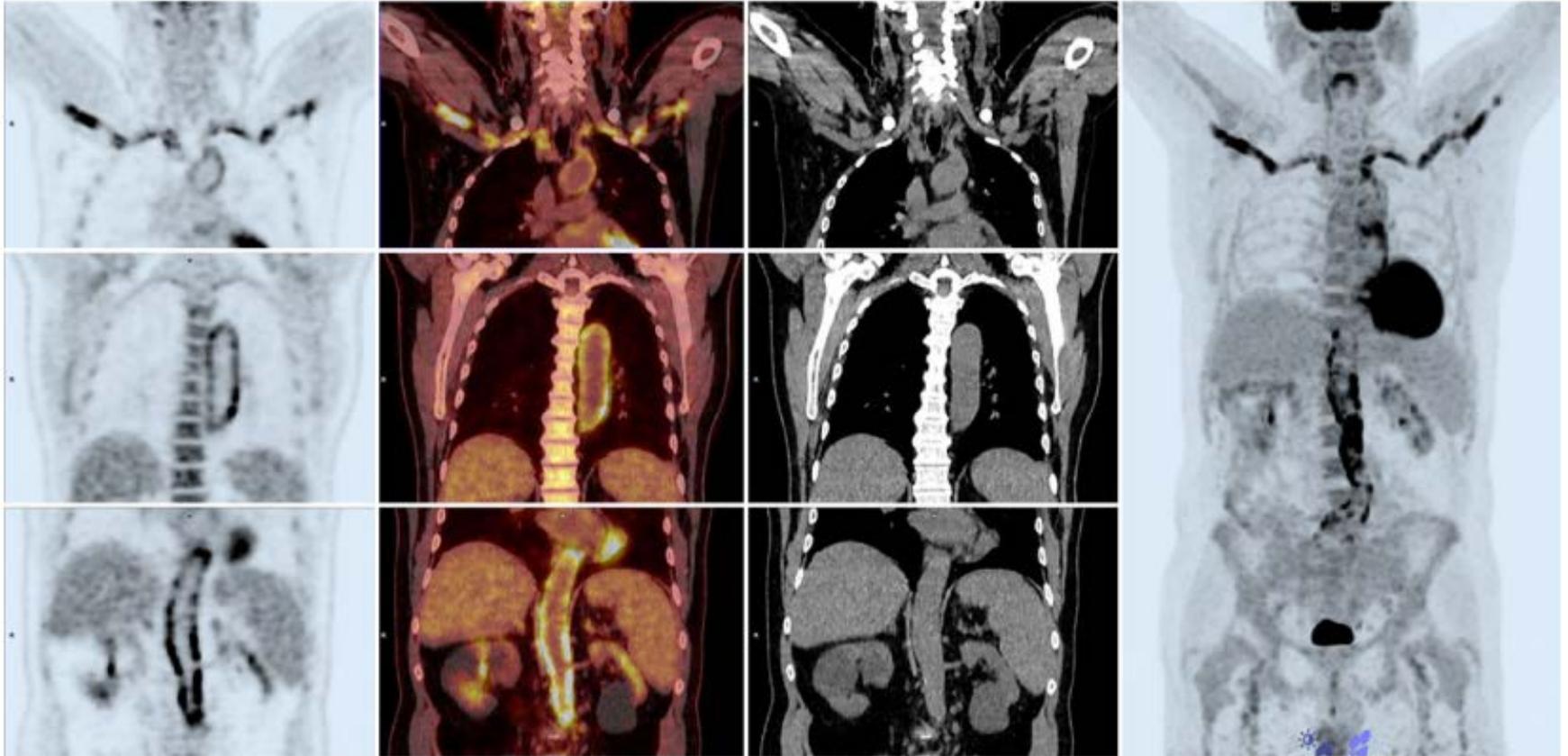


Abb. 1 ▲ 68-jähriger Patient mit progredientem Laktatdehydrogenase (LDH)-Anstieg. Frage nach Lymphom oder Entzündung. Langstreckig intensiv akzentuierte entzündliche Fluordesoxyglukose (FDG)-Anreicherung der Aa. subclaviae, insgesamt langstreckig mit fokaler Akzentuierung von Aorta thoracalis et abdominalis sowie gering/punktuell der Aa. femorales. (Mit freundl. Genehmigung von PDB. Klaeser, Klinik für Nuklearmedizin, Inselspital)

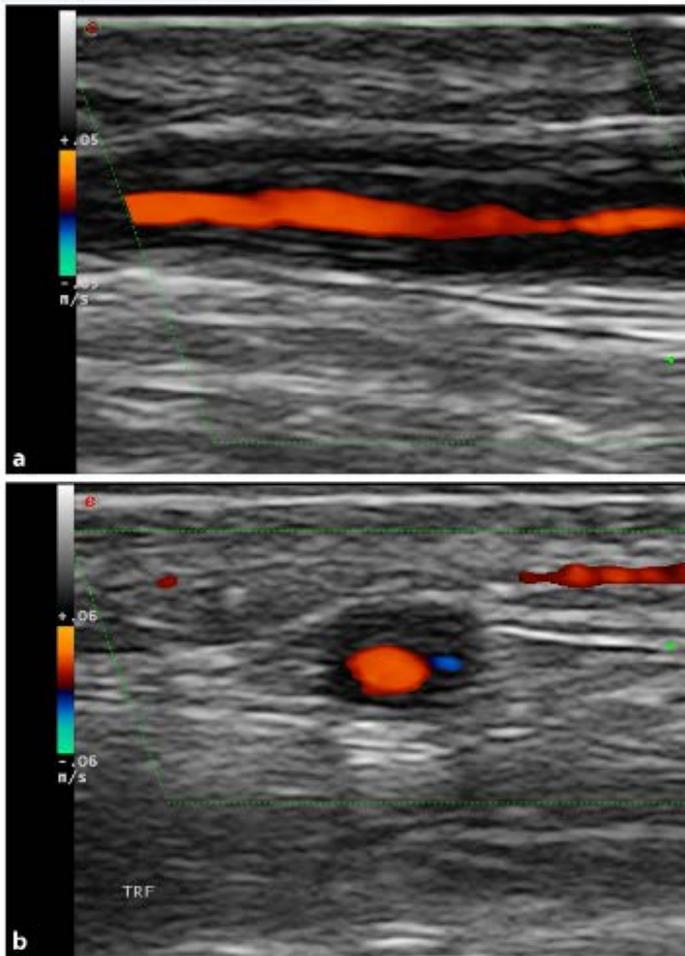


Abb. 3 ▲ Doppleruntersuchung der Temporalarterien: R. frontalis **a** longitudinal und **b** transversal; echoarme (dunkle) Wandverdickung als Ausdruck der Arteriitis. (Mit freundl. Genehmigung von Prof. W.A. Schmidt, Immanuel Krankenhaus Berlin)

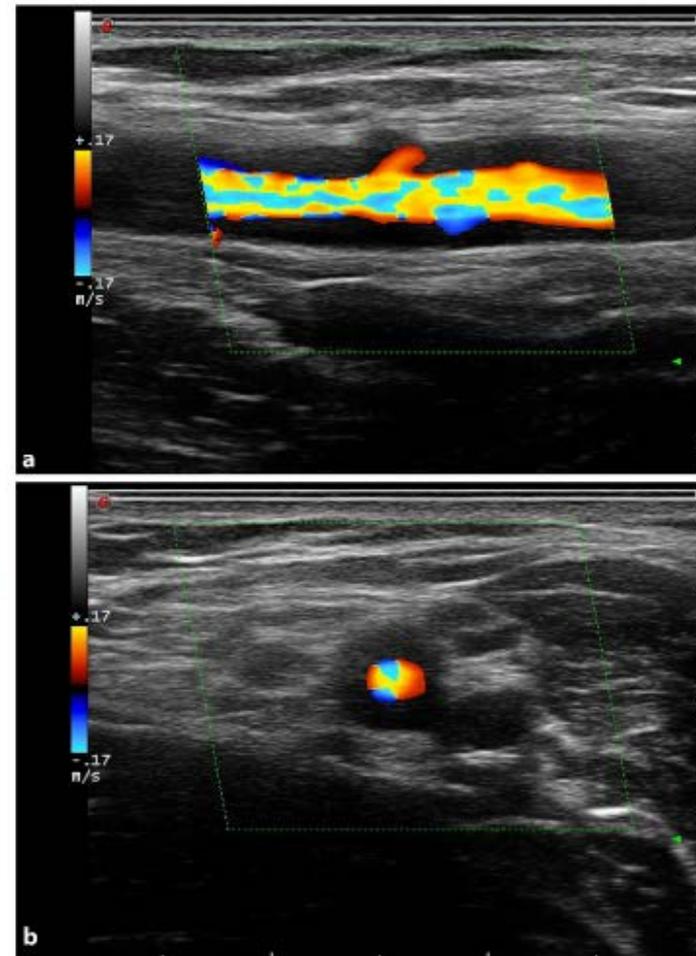
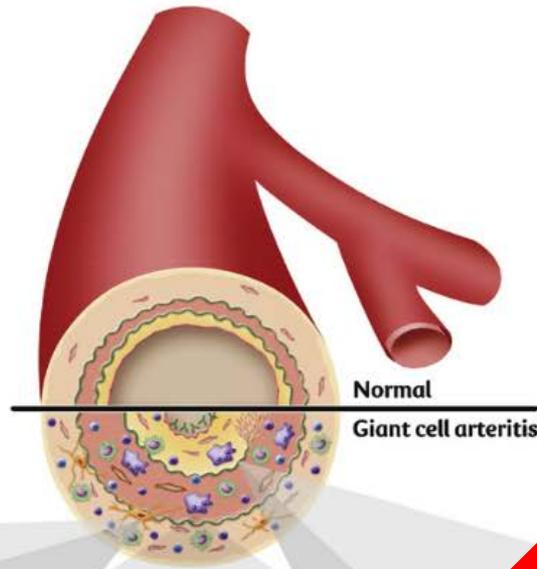
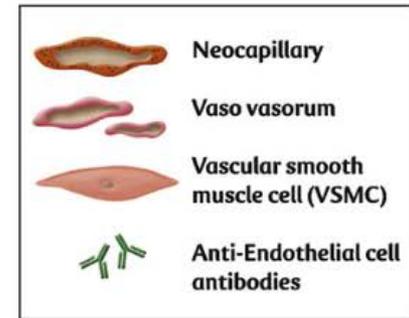
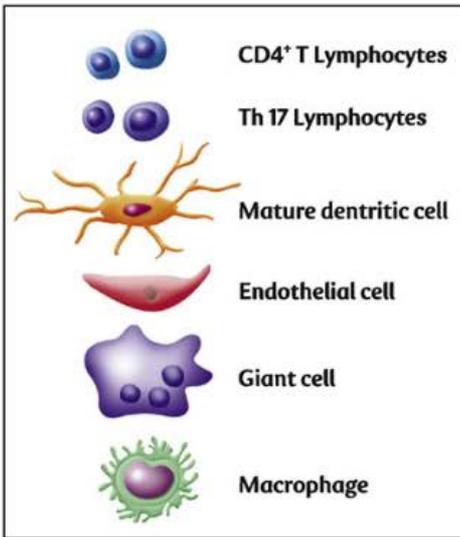


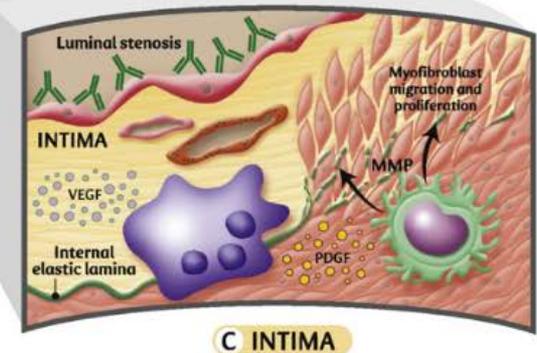
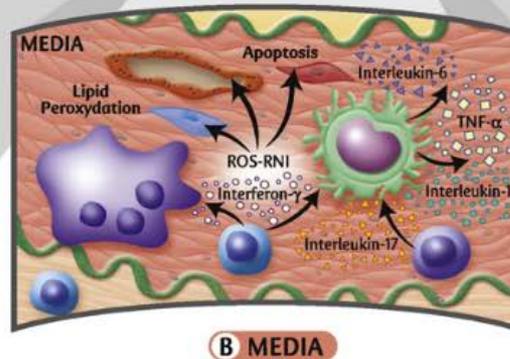
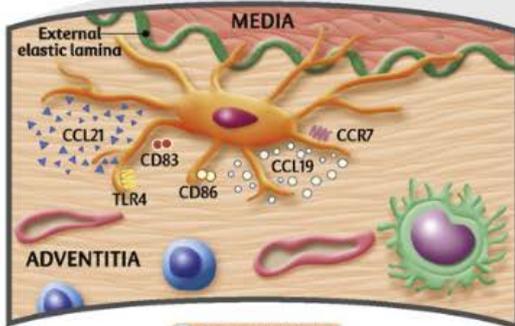
Abb. 4 ▲ Doppleruntersuchung bei akuter Arteriitis der Axillararterien: **a** longitudinal und **b** transversal; Stenose, erkennbar am Aliasing (Mischung verschiedener Farben). (Mit freundl. Genehmigung von Prof. W.A. Schmidt, Immanuel Krankenhaus Berlin)



- 70 jährige Patientin, auswärts bioptisch gesicherte Riesenzellarteriitis, kein PET oder andere Bildgebung
- Beginn mit MTX 15mg/Woche sc, Folsäure, Prednison 40mg/Tag
- Nach ca 6 Wochen Vorstellung der Patientin mit akuter Paranoia. Notfallmäßige stationäre Einweisung in die Psychiatrie
- Rasche Reduktion/Ausschleichen der Steroide, Beginn Cylophosphamid bei CRP > 70 mg/l
- Entlassung nach ca 3 Wochen, Fortführung der Cyclophosphamidtherapie insgesamt 6 Infusionen, darunter CRP rückläufig bis auf 30mg/l
- Umstellung auf Azathioprin, Wiederanstieg des CRP bis auf 68mg/l



IL6



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

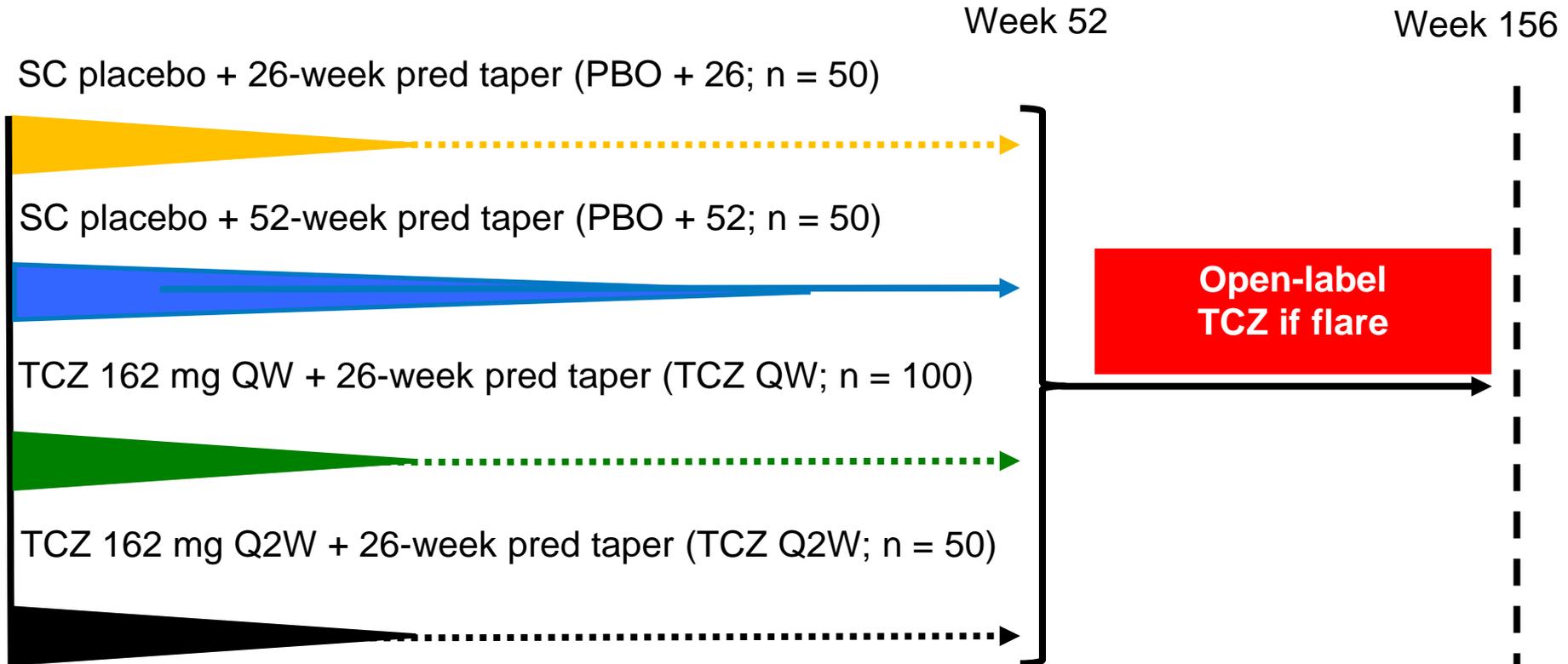
JULY 27, 2017

VOL. 377 NO. 4

Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis

J.H. Stone, K. Tuckwell, S. Dimonaco, M. Klearman, M. Aringer, D. Blockmans, E. Brouwer, M.C. Cid, B. Dasgupta, J. Rech, C. Salvarani, G. Schett, H. Schulze-Koops, R. Spiera, S.H. Unizony, and N. Collinson

- randomisierte, plazebokontrollierte Studie an 251 Patienten
- Einschluß von 251 Patienten mit GCA, davon 119 neu diagnostisierte Patienten (≤ 6 Wochen) (Relapsing: Diagnose > 6 Wochen, ≥ 40 mg Prednison ≥ 2 Wochen)
- ca 75% Frauen
- mittleres Alter 69 Jahre
- Erblindung zur Baseline unilateral n = 4, bilateral n = 1
- Tocilizumab: anti-IL6R Antikörper



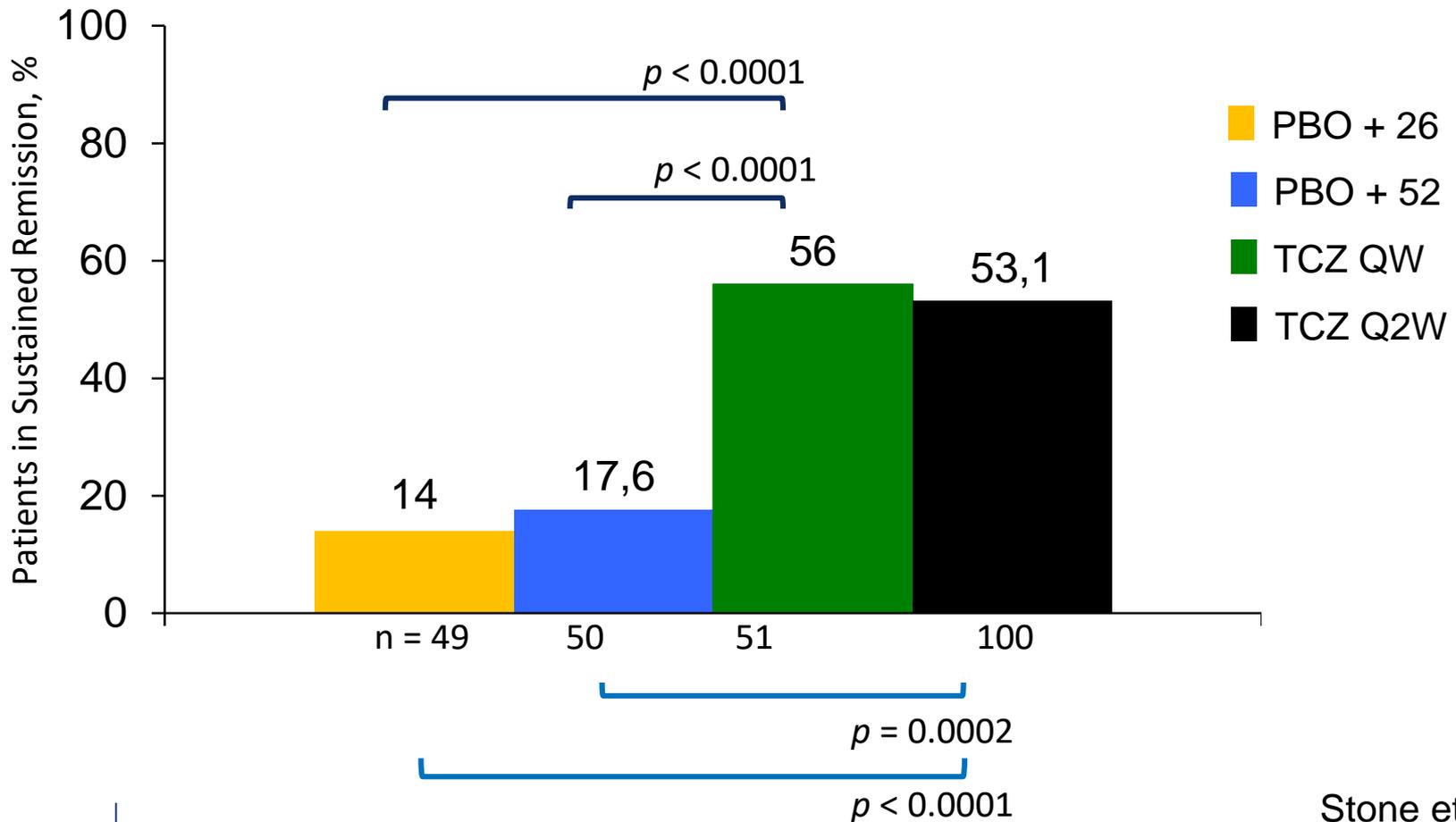
Prednison: initial 20-60mg
ab 20mg verblindet
CRP verblindet

Primärer Endpunkt:
Anteil der Patienten in anhaltender Remission
innerhalb von 12 Wochen bis zur Woche 52
(26W P versus 26W P+TCZ)

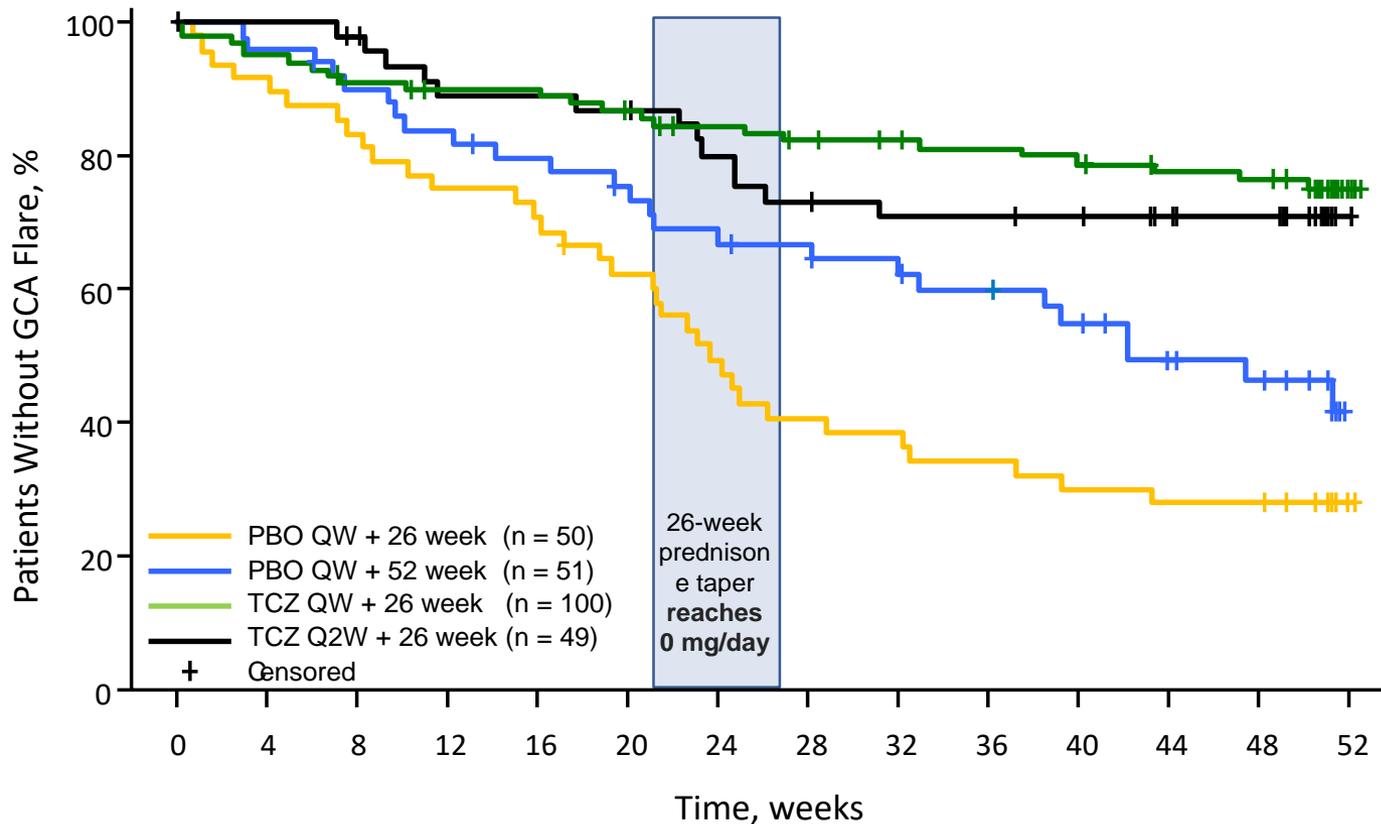


GiACTA: Ergebnis

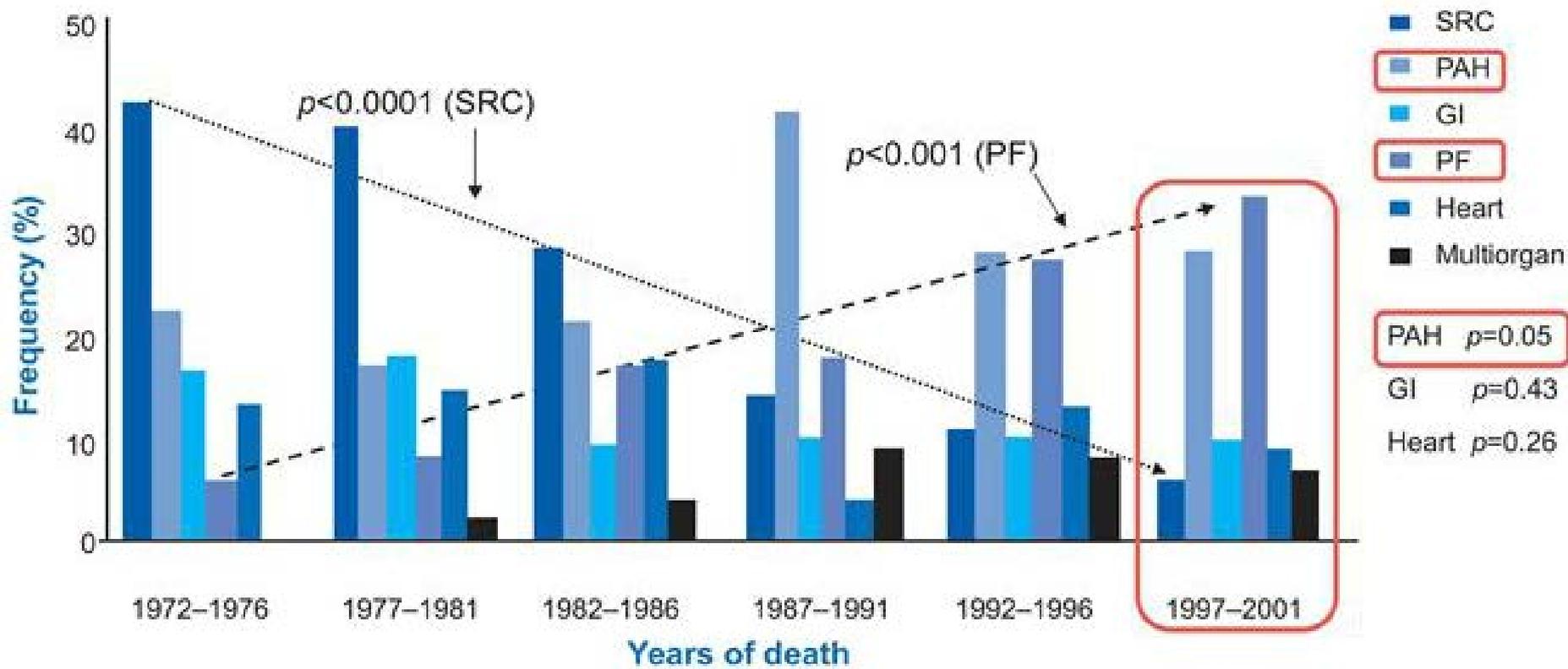
Signifikant höherer Anteil von Patienten mit anhaltender Remission unter TCZ + 26-Wochen Prednison versus 26-Wochen und 52-Wochen Prednison in der Monotherapie



Zeit bis zum ersten Schub nach Erreichen einer klinischen Remission



Woran sterben Patienten mit Sklerodermie ?



GI = gastrointestinal; PAH = pulmonary arterial hypertension; PF = pulmonary fibrosis; SRC = scleroderma renal crisis

Steen VD and Medsger TA. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-4.

Denton et al 2013



ASTIS-Studie (JAMA 2014)

Research

Original Investigation

Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Intravenous Pulse Cyclophosphamide in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis A Randomized Clinical Trial

Jacob M. van Laar, MD, PhD; Dominique Farge, MD, PhD; Jacob K. Sont, PhD; Kamran Naraghi, MD; Zora Marjanovic, MD; Jérôme Larghero, PharmD, PhD; Annemie J. Schuerwegh, MD, PhD; Erik W. A. Marijt, MD, PhD; Madelon C. Vonk, MD, PhD; Anton V. Schattenberg, MD, PhD; Marco Matucci-Cerinic, MD, PhD; Alexandre E. Voskuyl, MD, PhD; Arjan A. van de Loosdrecht, MD, PhD; Thomas Daikeler, MD; Ina Kötter, MD, PhD; Marc Schmalzing, MD; Thierry Martin, MD, PhD; Bruno Lioure, MD; Stefan M. Weiner, MD; Alexander Kreuter, MD; Christophe Deligny, MD; Jean-Marc Durand, MD, PhD; Paul Emery, MD; Klaus P. Machold, MD; Françoise Sarrot-Reynauld, MD, PhD; Klaus Warnatz, MD; Daniel F. P. Adoue, MD; Joël Constans, MD; Hans-Peter Tony, MD; Nicoletta Del Papa, MD, PhD; Athanasios Fassas, MD; Andrea Himsel, MD; David Launay, MD, PhD; Andrea Lo Monaco, MD, PhD; Pierre Philippe, MD; Isabelle Quéré, MD, PhD; Éric Rich, MD; Rene Westhovens, MD, PhD; Bridget Griffiths, MD; Riccardo Saccardi, MD; Frank H. van den Hoogen, MD, PhD; Willem E. Fibbe, MD, PhD; Gérard Socié, MD, PhD; Alois Gratwohl, MD; Alan Tyndall, MD; for the EBMT/EULAR Scleroderma Study Group

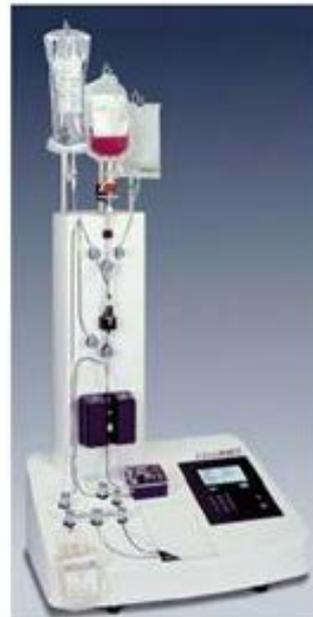
'Stem cell transplantation' = dose escalation of immunosuppression

1. Mobilisation + leukapheresis

Cyclophosphamide



Positive selection of CD34+ haematopoietic stem cells



Filgrastim (G-CSF)



2. Conditioning + SCT

Anti-thymocyte globulin Methylprednisolone



NDC 63323-265-30 276530

methylPREDNISolone
SODIUM SUCCINATE
FOR INJECTION, USP

1 gram*

For IM or IV Use

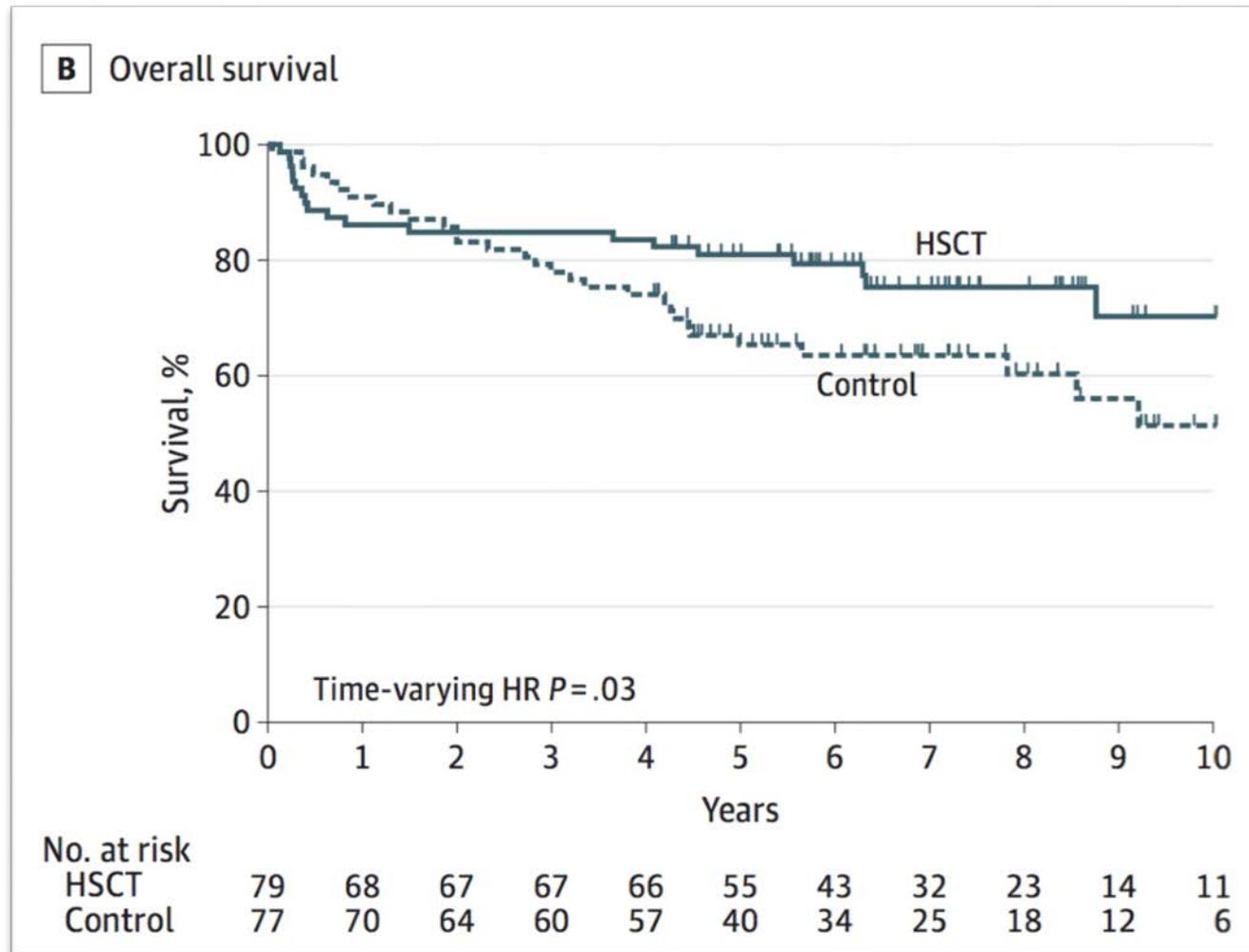
Cyclophosphamide



HSCT



ASTIS Studie: Gesamtüberleben





Stammzellmobilisierung:

2g/m² Cyclophosphamid

CD34-Selektion durch CliniMACS

Konditionierung:

120 mg/kg Cyclophosphamid

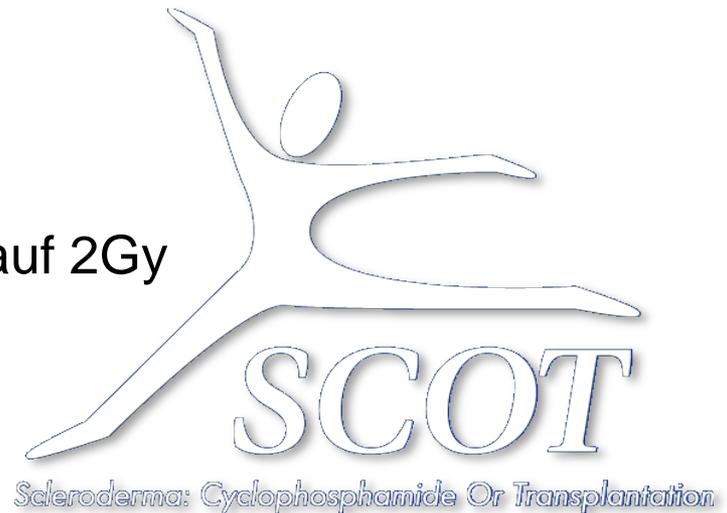
8 Gy TBI mit Lungen und Nierenabschirmung auf 2Gy

+ ATG

Transplantation CD34+ Stammzellen

Sponsored by:

National Institutes of Health (NIH) through its Division of Allergy,
Immunology and Transplantation (DAIT) in the National Institute of
Allergy and Infectious Diseases (NIAID)



Results of the Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation (SCOT) Trial

Figure 1: Global Rank Composite Score nach 54 Mon

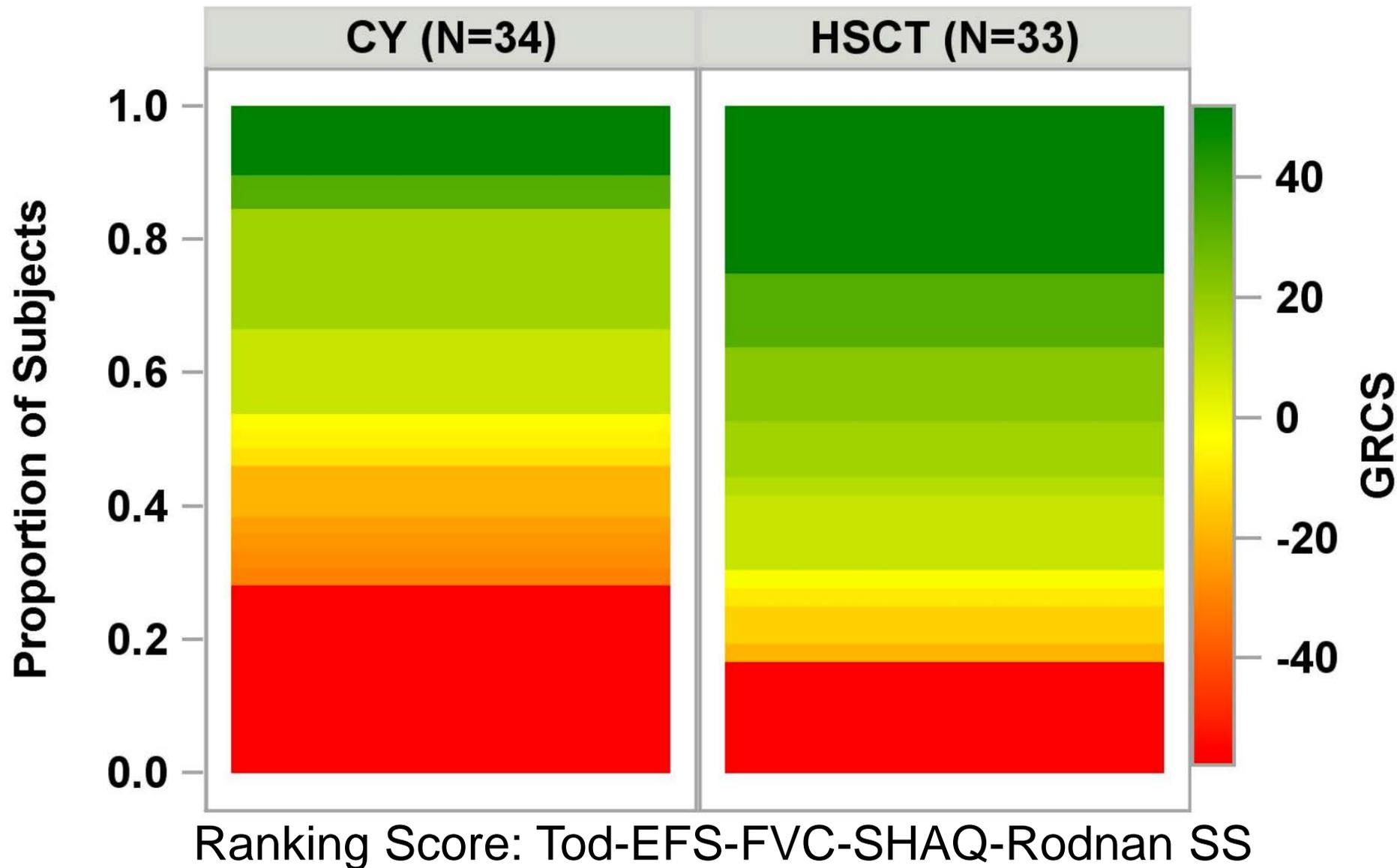
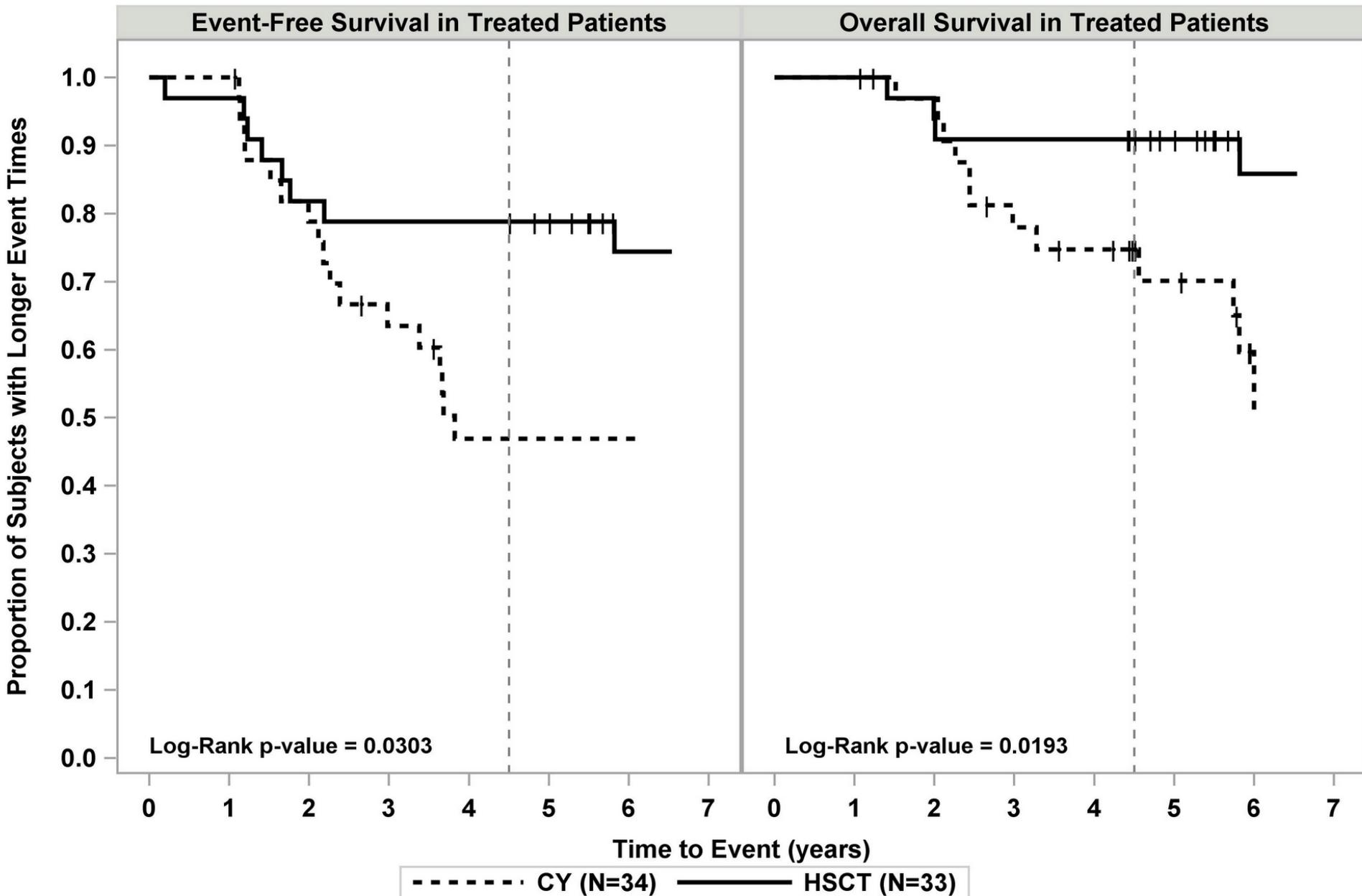


Figure 2: Kaplan-Meier Estimates



KM estimates in treated patients of overall survival and event free survival where an event is death or renal, cardiac or respiratory failure (from baseline, a decrease FVC or DLCO by 20% or 30% of predicted, respectively).



Zusammenfassung

- Einsatz von Glucokortikoiden so kurz wie möglich und so dosiert wie möglich (EULAR Empfehlungen)
- Rheumatoide Arthritis: initiale Standardtherapie mit MTX + Steroiden, Einsatz von Biologika bzw JAK-Inhibitoren je nach Risikokonstellation
- Riesenzellarteritis: IL6 Blockade hocheffektiv
- Sklerodermie: autologe Stammzelltransplantation bei früher Erkrankung mit raschem Progress vielversprechend



Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!