

Rheumatologie Update 2021

Osteoporose - systemischer Lupus erythematoses - Psoriasisarthritis

Thomas Neumann
Kantonsspital St. Gallen

HART & HERZLICH, Kreuzlingen, 09.09.2021

1



Kantonsspital
St. Gallen



Offenlegung

Vorträge/ Beratung: Roche Pharma (Suisse) AG, GlaxoSmithKline AG, Celgene Switzerland, UCB-Pharma AG, AstraZeneca GmbH, Janssen-Cilag AG, Amgen Switzerland AG, Vifor Pharma Switzerland

Reisekosten: Amgen Switzerland AG, UCB-Pharma AG, Roche Pharma (Suisse) AG

Forschungsunterstützung: Vifor Pharma Switzerland, Pfizer Deutschland GmbH

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St. Gallen Rorschach Flawil

2



Kantonsspital
St. Gallen



Osteoporose

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St. Gallen Rorschach Flawil

3



Kantonsspital
St. Gallen



Osteoporose

Normaler Knochen		Trabekulärer Knochen mit Resorptionszonen
Trabekulärer Knochen mit Mikrofrakturen		Osteoporotischer trabekulärer Knochen

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St. Gallen Rorschach Flawil

4

Kantonsspital
St.Gallen

H

Frakturen - rheumatologische Erkrankungen

	All Fractures		Hip Fractures		Vertebral Fractures	
	Population, n	OR 95% CI	Population, n	OR 95% CI	Population, n	OR 95% CI
RA	368,322/2280 ^b	2.9	327,662/2165 ^b	2.9	43,372/132 ^b	2.7
	52,009/1099 ^d	2.8–3.1*	46,228/1054 ^d	2.7–3.1*	6157/59 ^d	2.1–3.4*
JIA	370,583/19 ^b	3.5	329,812/15 ^b	4.1	43,500/4 ^b	1.3
	53,069/15 ^d	2.1–5.7*	47,268/14 ^d	2.4–6.9*	6215/11 ^d	0.2–9 ^f
AS	370,518/84 ^b	4	329,752/75 ^b	2.5	43,493/11 ^b	7.1
	52,927/181 ^d	3.4–4.6*	47,218/64 ^d	1.9–3.1*	6085/131 ^d	6.0–8.4*
SLE	370,513/89 ^b	2.9	329,749/78 ^b	3.1	43,491/13 ^b	2.2
	53,061/47 ^d	2.2–3.9*	47,241/41 ^d	2.3–4.2*	6210/6 ^d	1–4.8 ^f
PM/DM	370,577/25 ^b	3.1	329,804/23 ^b	3.5	43,502/2 ^b	#
	53,097/11 ^d	1.7–5.5*	47,271/11 ^d	1.9–6.3*	6216/0 ^d	#
SSc	370,577/25 ^b	2.6	329,803/24 ^b	2.6	43,503/1 ^b	#
	53,099/9 ^d	1.3–4.9**	47,273/9 ^d	1.4–5.1**	6216/0 ^d	#
CD	370,113/489 ^b	1.8	329,413/414 ^b	1.8	43,427/77 ^b	2
	52,953/155 ^d	1.5–2.1*	47,155/127 ^d	1.5–2.1*	6184/32 ^d	1.4–2.8*
UC	370,114/488 ^b	1.4	329,410/417 ^b	1.3	43,427/77 ^b	1.7
	53,002/106 ^d	1.1–1.7**	47,196/86 ^d	1.1–1.6**	6195/21 ^d	1.1–2.6***

RA: rheumatoid arthritis; JIA: juvenile idiopathic arthritis; AS: ankylosing spondylitis; SLE: systemic lupus erythematosus; PM/DM: polymyositis/dermatomyositis; SSc: systemic sclerosis; CD: Crohn's disease; UC: ulcerative colitis; # exposed/no fracture; * unexposed/no fracture; * unexposed/fracture; d exposed/fracture. * p < 0.001, ** p < 0.008, *** p < 0.05, # not significant, # not calculated because of empty cell. Exposed: patients with the respective inflammatory disease.

Weiss RJ et al. J Rheumatol 2010

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler. St. Gallen Rorschach Flawil

5

Risikobewertung - Therapieentscheidung

- Wir bestimmen den T-Score
- Wir suchen nach Risikofaktoren
- Wir behandeln sekundäre Ursachen der Osteoporose
- Das Therapieziel ist die Verhinderung von Frakturen

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen Rorschach Flawil

6

Risikobewertung - Therapieentscheidung

Wie entscheiden wir bei T-Score im Bereich Osteopenie ohne Frakturen?
(postmenopausale Frauen und Männer >50 Jahre)

FRAX® Rechner zur Bestimmung des Frakturrisikos

10-Jahres Frakturrisiko

- Hüftfrakturen
- alle grossen Osteoporose assoziierten Frakturen

GC-Therapie
Anti-Androgen-Therapie
Anti-Aromatase-Therapie

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen Rorschach Flawil

7

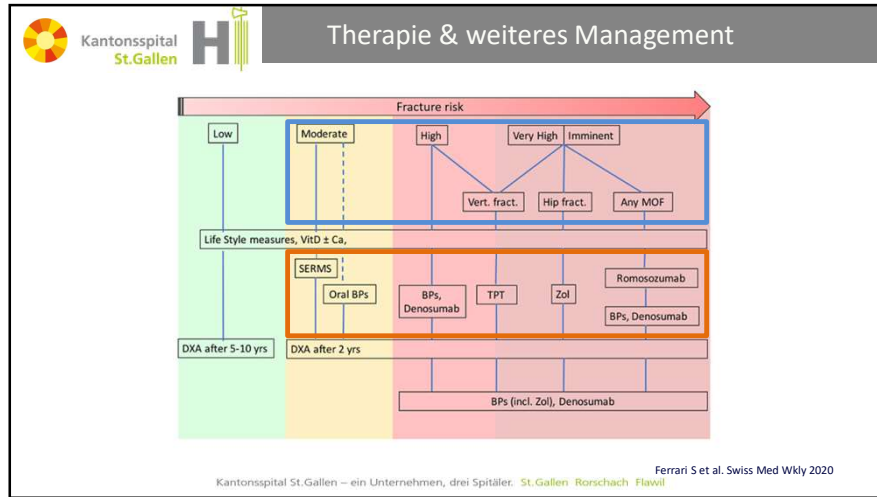
Risikobewertung - Therapieentscheidung

Risikofaktoren

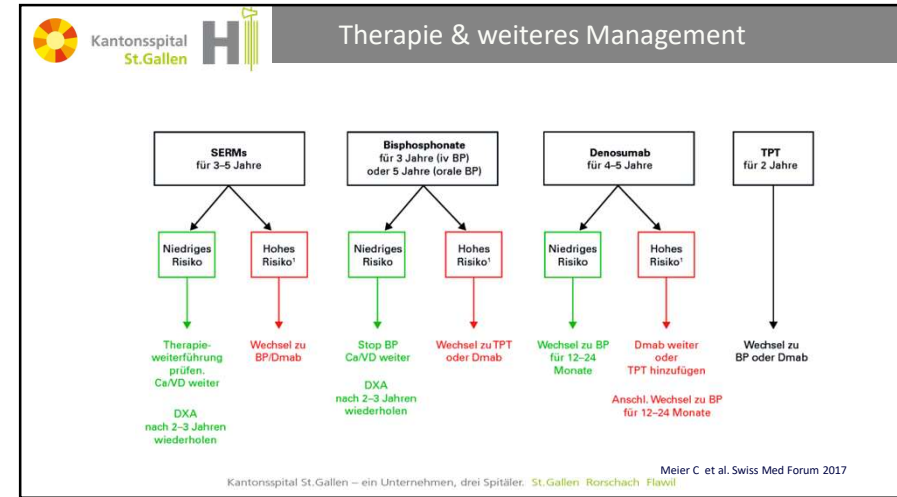
Alter
Geschlecht
BMI
Frühere Fraktur
Hüftfraktur der Eltern
Rauchen
Alkohol > 3 Units/Tag
Glukokortikoide
Rheumatoide Arthritis
Sekundäre Ursachen der Osteoporose (T1DM, Malabsorption, chronische Lebererkrankungen, Hypogonadismus, unbehandelte Hyperthyreose, adulte Osteogenesis imperfecta)

Ferrari S et al. Swiss Med Wkly 2020

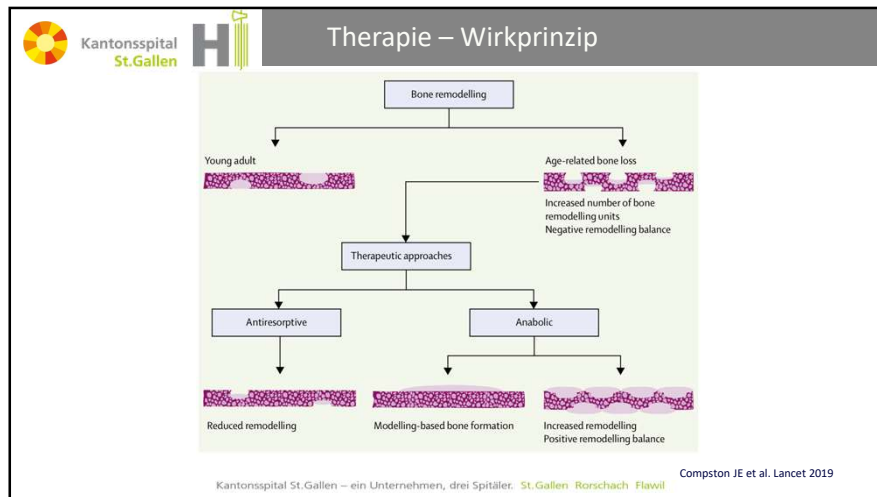
8



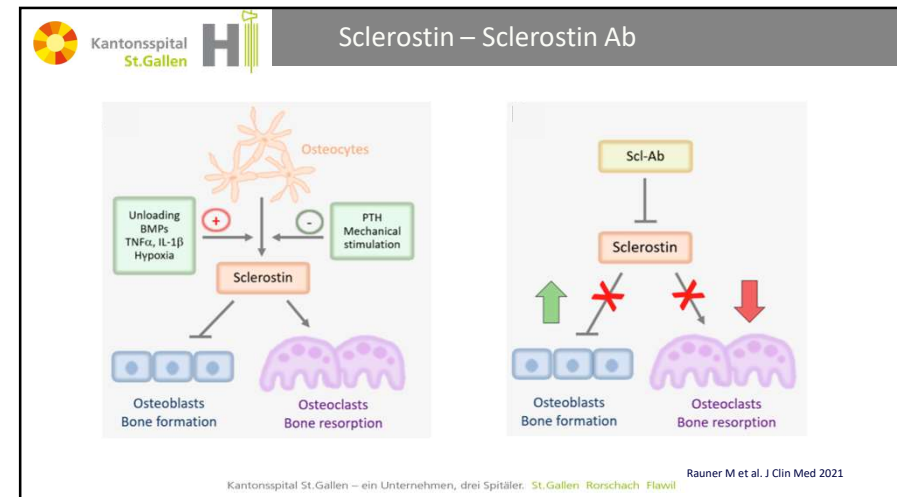
9



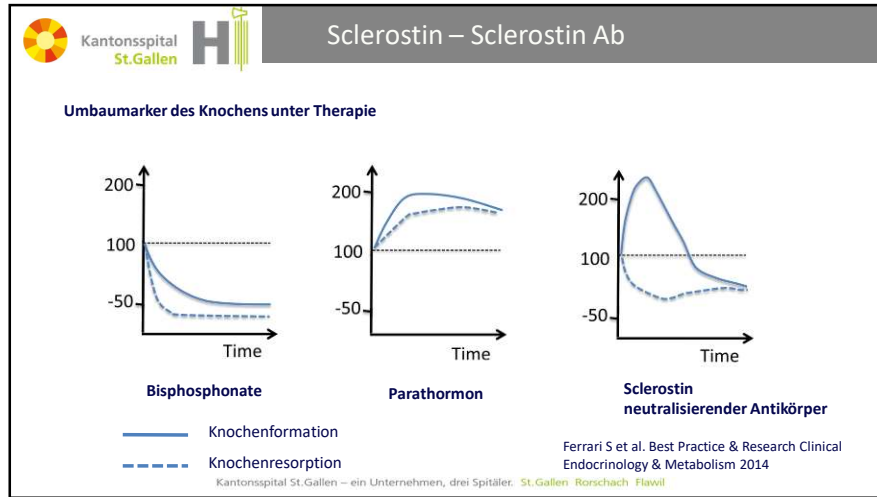
10



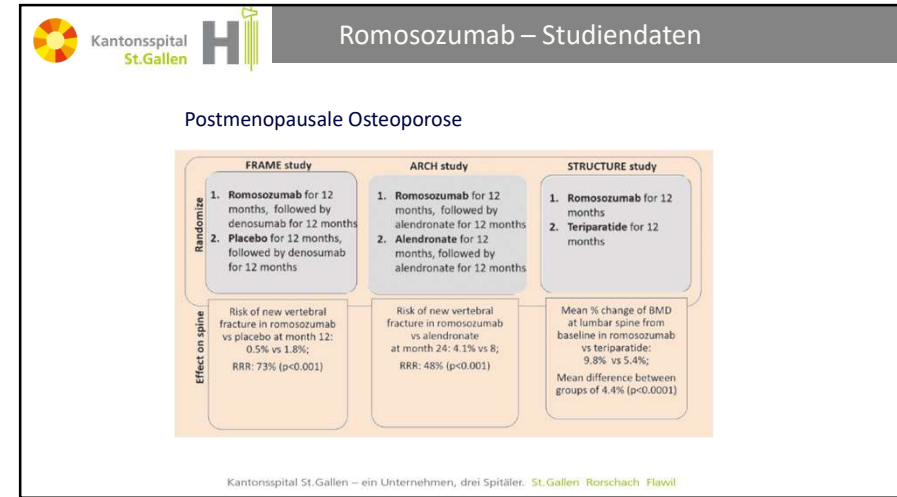
11



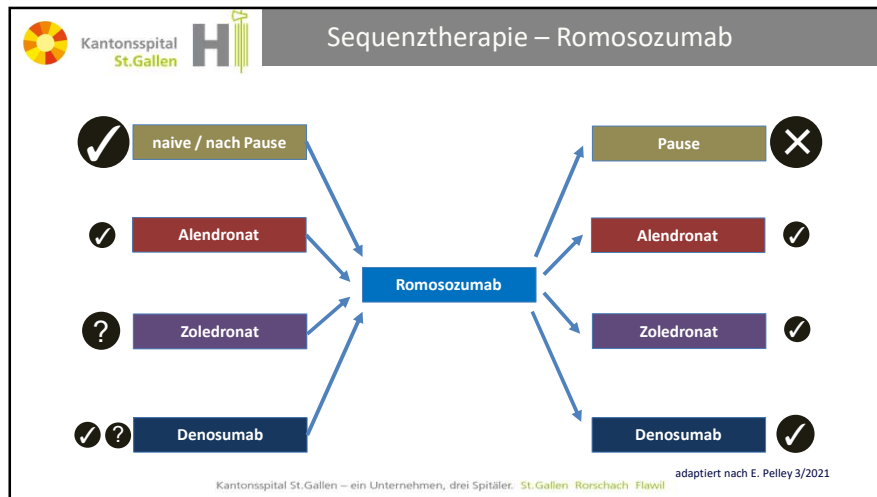
12



13



14



15

Systemischer Lupus erythematodes

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen Rorschach Flawil

16



Kantonsspital
St. Gallen



SLE – Klassifikation (EULAR/ACR 2019)

2019 European League Against Rheumatism/
American College of Rheumatology classification
criteria for systemic lupus erythematosus

Martin Aringer,¹ Karen Costenbader,² David Dikich,³ Ralph Brinks,⁴ Marta Mosca,⁵ Rosalind Ramsey-Goldman,⁶ Josef S Smolen,⁷ David Wofsy,⁸ Dimitrios T Boumpas,^{9,10} Diane J. Kamen,¹¹ David Jayne,¹² Ricard Cervera,¹³ Nathalie Costedoat-Chalumeau,¹⁴ Betty Diamond,¹⁵ Dafna D Gladman,¹⁶ Beate Hahn,¹⁷ Falk Hepp,¹⁸ Soren Jacobsen,¹⁹ Tjibbe de Koning,²⁰ Koenen Leckman,²¹ Eliseo Massad,^{22,23} Joseph McCune,²⁴ Guillermo Ruiz-Irastorza,^{25,26} Jorge Sanchez-Guerrero,^{27,28} Matthias Schneider,²⁹ Murray Shroff,³⁰ George Sifakis,³¹ Binda F Hoyer,^{32,33} Nicola Leucht,³⁴ Chiara Tanzi,³⁵ Sara K Tiedrich,^{36,37} Zahi Touma,³⁸ Gabriela Schmajuk,³⁹ Branimir Asic,⁴⁰ Florencia Assan,⁴¹ Tak Mao Chan,⁴² Ann Elaine Clarke,⁴³ Mary K Coyle,⁴⁴ Lucio Corley,⁴⁵ Nadine Doria,⁴⁶ Winfried Gansberger,⁴⁷ Bernadett Halde Kiss,⁴⁸ Sarfaraz Haq,⁴⁹ Peter M Izmirly,⁵⁰ Michelle Jung,⁵¹ Galen Karimovska,⁵² Xavier Mariette,^{53,54} Juan Padua,⁵⁵ José M Pego-Regaza,⁵⁶ Juanita Romero-Diaz,⁵⁷ Riggo Ruiz-Figueroa-Fernández,⁵⁸ Raphaelle Sene,⁵⁹ Georg H Stammol,⁶⁰ Yoshiya Tanaka,⁶¹ Maria G Tektonidou,^{62,63} Carlos Vasconcelos,⁶⁴ Edward M Vlach,^{65,66} Daniel Wallace,⁶⁷ Saba Yaqub,⁶⁸ Pier Luigi Meroni,⁶⁹ Marvin J Fritzler,⁷⁰ Ray Naden,⁷¹ Thomas Dörner,⁷² Sinhu R Johnson⁷³

ANA +

Klinische Domänen und Kriterien		
Konstitutionell	Fieber	2
Haut	nicht vernarbende Alopezie	2
	orale Ulzera	2
	subakut-kutaner oder diskoider LE	4
	akuter kutaner LE	6
Arthritis	Synovitis/Druckschmerz in ≥2 Gelenken mit Morgensteife ≥30 Min.	6
Neurologie	Delirium	2
	Psychose	3
	Anfälle	5
Serositis	Pleura- oder Perikarderguss	5
	akute Perikarditis	6
Hämatologie	Leukopenie	3
	Thrombopenie	4
	Autoimmunhämolyse	4
Nieren	Proteinurie >0,5 g/24 h	4
	Lupusnephritis (histol.) Typ II, V	8
	Lupusnephritis (histol.) Typ III, IV	10
Immunologische Domänen und Kriterien		
Antiphospholipid-Ak	Anti-Cardiolipin IgG >40 GPL oder Anti-β2GPI IgG >40 GPL oder Lupus-Antikörpern+	2
Komplement	C3 oder C4 vermindert	3
	C3 und C4 vermindert	4
Spezifische Auto-Ak	Anti-dsDNA-Ak	6
	Anti-Smith-Ak	6

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St. Gallen Rorschach Flawil

Aringer M et al. Ann Rheum Dis 2019

17



Kantonsspital
St. Gallen



SLE – Klassifikation (EULAR/ACR 2019)

Cohort or patient subset	Sensitivity %			Specificity %		
	ACR 1982/1997	SLICC 2012	EULAR-ACR 2019	ACR 1982/1997	SLICC 2012	EULAR-ACR 2019
Cohorts						
EULAR-ACR derivation cohort ¹	85	97	98	95	90	96
EULAR-ACR validation cohort ¹	83	97	96	93	84	93
Adamichou et al. cohort ²	86	91	89	93	94	97
Petri et al. cohort ³	83	97	91	96	84	89
Dahlström et al. cohort ⁴	83	100	93	82	75	73
Subpopulations ⁵						
Women	83	97	97	93	82	94
Men	78	94	93	94	90	96
<1 year disease duration	56	89	89	92	92	92
1 to <3 years disease duration	81	98	97	95	88	96
3 to <5 years disease duration	81	91	96	94	89	99
≥5 years disease duration	84	97				
White	83	96				
Black	82	98				
Hispanic	86	100	97	90	78	90
Asian	77	99	97	93	91	91

Neu:

- ANA als Eingangskriterium
- Gewichtetes Schema
- ≥10 Punkte
- Kriterien müssen nicht gleichzeitig vorhanden sein, aber mindestens ein mal in der Vergangenheit
- Nur höchst bewertete Kriterien zählen
- Nur anwenden, wenn Verdacht auf SLE
- Kriterium wird nicht berücksichtigt, wenn es alternative Erklärungen gibt

Bewertung:

- sensitiver + spezifischer als ACR-Kriterien 1987
- bessere Performance bei frühem SLE

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St. Gallen Rorschach Flawil

Pons-Estel GJ and Alarcón GS Nat. Rev. Rheumatol 2021

18



Kantonsspital
St. Gallen



SLE – Management (EULAR 2019)

Zusätzliche Massnahmen

- Schutz vor Sonnenexposition
- Impfungen
- Körperliche Aktivität
- Kontrolle: Gewicht, Blutdruck, Blutzucker, Lipide
- Thrombozytenaggregationshemmung bei aPL-Ak positiven Patienten

Mild*

Moderate*

Severe*

Therapieziele

Remission

- SLEDAI = 0
- HQC
- Keine GC

Niedrige Aktivität

- SLEDAI ≤ 4
- HQC
- Prednisolon ≤ 7,5mg
- Immunsuppression in stabiler Dosis und gut verträglich

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St. Gallen Rorschach Flawil

Fanouriakis A et al. Ann Rheum Dis 2019

19



Kantonsspital
St. Gallen



SLE – Management

Active SLE

Treat to target

Measure disease activity every 1–3 months

Main target

Clinical remission

First step

Second step

Third step

Minimize and stop glucocorticoids

Reduce and stop immunosuppressants

Sustained clinical remission

Alternative target

Clinical LDA

First step

Second step

Third step

Minimize glucocorticoids

Reduce immunosuppressants

Sustained clinical LDA

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St. Gallen Rorschach Flawil

Gatto M et al Nat. Rev. Rheumatol 2019

20

LN – EULAR/ ERA–EDTA Empfehlungen (2019)

Aktive Überwachung einer LN bei SLE

- Mindestens alle 3 Monate bei Patienten mit hohem Risiko für LN (Männer, juveniler SLE, hohe serologische Aktivität)

Kriterien für eine Nierenbiopsie bei LN

- Proteinurie >0,5g/Tag
- Glomeruläre Hämaturie und/oder zelluläre Zylinder
- Unklarer Abfall der GFR

Nierenbiopsie

- Empfohlen für Klassifikation und Behandlung

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen Rorschach Flawil
Fanouriakis A et al. Ann Rheum Dis 2020

21

LN – EULAR/ ERA–EDTA Empfehlungen (2019)

Initiale Behandlung	Klasse III/IV (±V) Behandlungsstrategie: MMF (2-3g/Tag) oder CYC (6x500mg alle 2 Wo.) + GC, MMF (1-2g/Tag) + CNI (TAC) Patienten mit hohem Risiko - hoch-Dosis CYC Klasse V Indikation: nephrotisches Syndrom trotz ACE-I Behandlungsstrategie: MMF (2-3g/Tag) + iv MP, dann orale GC Weitere Therapie HQC: <5mg/KG, adaptiert für GFR ACE-I oder ATI-I Statine Calcium / Vitamin D Impfungen	GC-Management: Iv MP (gesamt 500-2500mg) orale GC (0,3-0,5mg/KG/Tag) (bis zu 4 Monate), Reduktion <7,5mg/Tag nach 3-6 Monaten
Erhaltungstherapie	MMF (1-2g/Tag) oder AZA (2mg/KG/Tag) + low-dose GC Langsames Ausschleichen (frühestens nach 3-5 Jahren in kompletter Remission), HQC dauerhaft	
Proteinurie (Ziel)	Reduktion >25% nach 3 Monaten, 50% nach 6 Monaten, <500-700mg/Tag nach 12 Monaten (CR)	
Refraktäre Erkrankung	Wechsel auf alternative Therapie oder Rituximab (2x100mg)	
Nierenbiopsie wiederholen?	In speziellen Situationen: Verschlechterung der Nierenfunktion, bei Verdacht auf Klassenwechsel, für prognostische Information oder zum Ausschluss weiterer Pathologien	

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen Rorschach Flawil
Fanouriakis A et al. Ann Rheum Dis 2020

22

SLE – GC absetzen (?)

CORTICOLUP - Monozentrische open-label, randomisierte Studie
 124 SLE Patienten in Remission seit ≥ 1 Jahr unter stabiler Medikation
 61 Patienten mit Prednison 5mg weiter für 1 Jahr, 63 mit Stopp

1° Endpoint: % Patienten mit Rezidiv (SELENA SLEDAI) nach 1 Jahr, Superiority-Design

Rezidive bei:
 4/61 mit Prednison
 17/63 mit Prednison-Stopp
 RR 0.2 (95% CI 0.1-0.6, p=0.012)

Bewertung: Kontinuierliche Therapie von 5mg Prednison bei SLE Patienten in Remission verhindert Rezidive. Niedrigdosierte Steroide als Dauertherapie haben beim SLE einen höheren Stellenwert als bei der RA

Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial
 Alexis Mathian, Michelina Pha, Julien Haroche, Fleur Cohen-Aubart, Miguel Hie, Marc Pireton de Chambrier, Thi Huong Du Boutin, Makoto Miyara, Guy Geroschewski, Hans Yssel, Patrick Chenn, Hervé Devilliers, Zahir Amoura
 Ann Rheum Dis 2020

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen Rorschach Flawil

23

SLE - Anifrolumab

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
 Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus
 E.F. Masi, R. Furus, T. Tanaka, J.H. Brann, A.D. Ashworth, C. Rhee, S.C. Bae, P.Z. Brodsky, L. Piro, A. Bredius, and R. Tansella for the TULIP-2 Trial Investigators

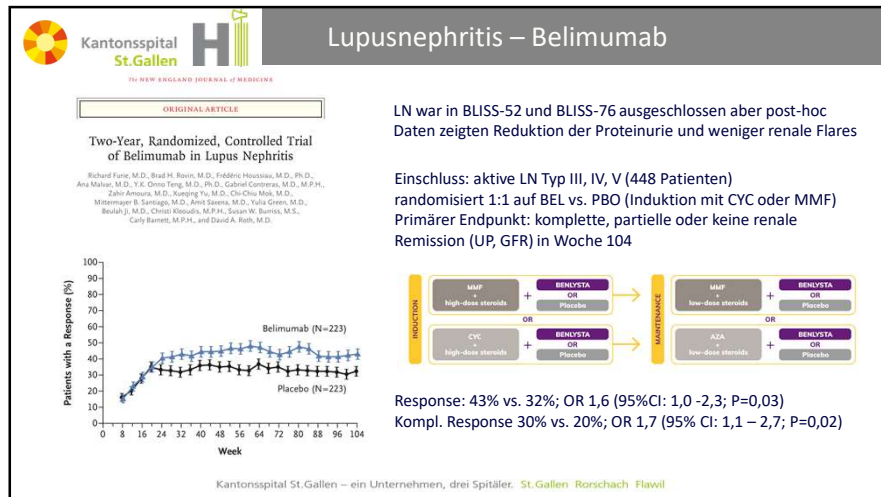
TULIP-2 mit mAk gegen Typ I IFN-Rezeptor
 Anifrolumab 300mg q 4 Wk iv vs. PBO zusätzlich zu Basistherapien und GC
 über 48 Wochen, 362 SLE Patienten (moderater bis schwerer SLE)
 Prim. Endpunkt: BILAG based composite lupus assessment (BICLA) Woche 52

Dauerhafte Steroid Reduktion zu $\leq 7,5$ mg/d mit Anifrolumab 51,5% vs. mit Placebo 30,2%

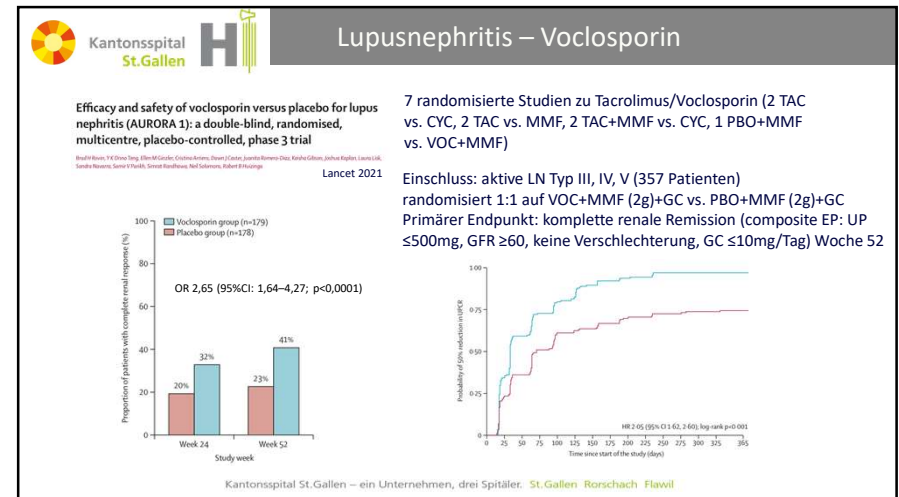
AE: Herpes Zoster häufiger bei Anifrolumab als bei Placebo

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen Rorschach Flawil

24



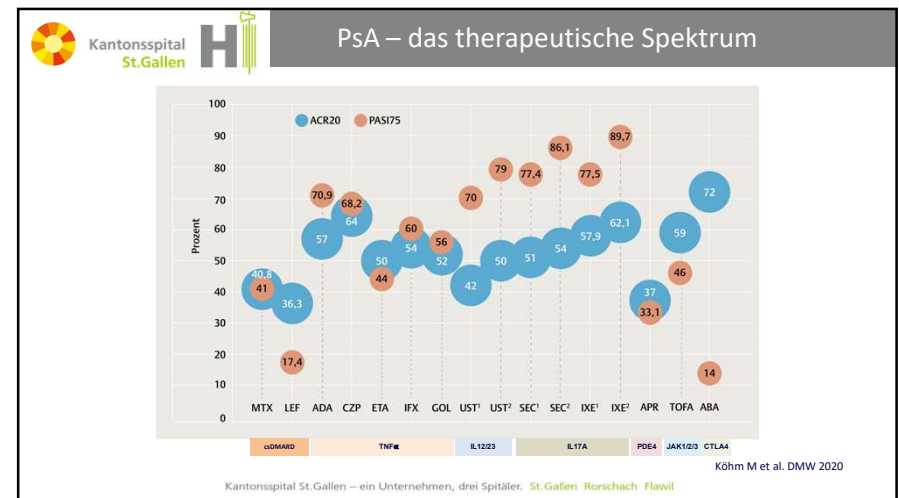
25



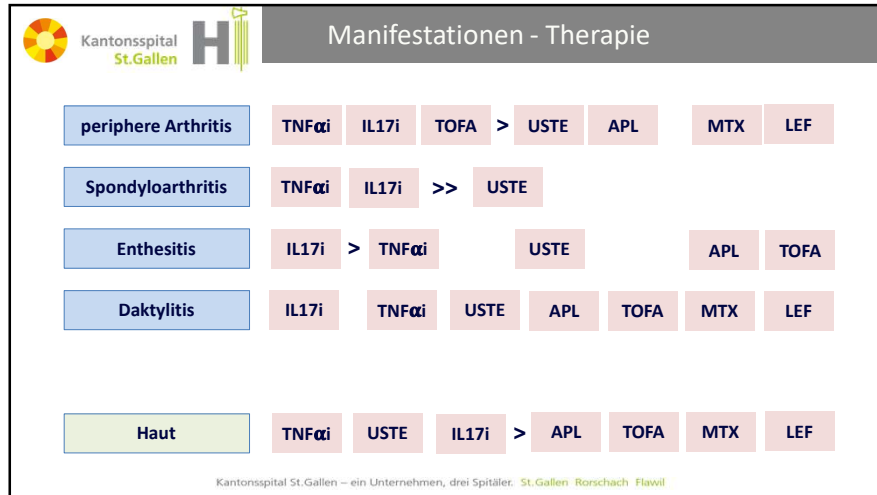
26



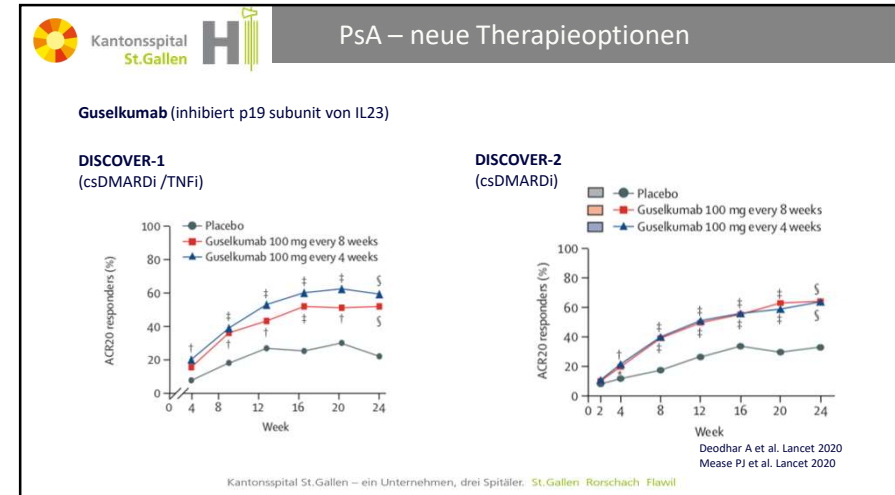
27



28



29



30

Kantonsspital St.Gallen H

PsA – EULAR Empfehlungen (Update 2019)

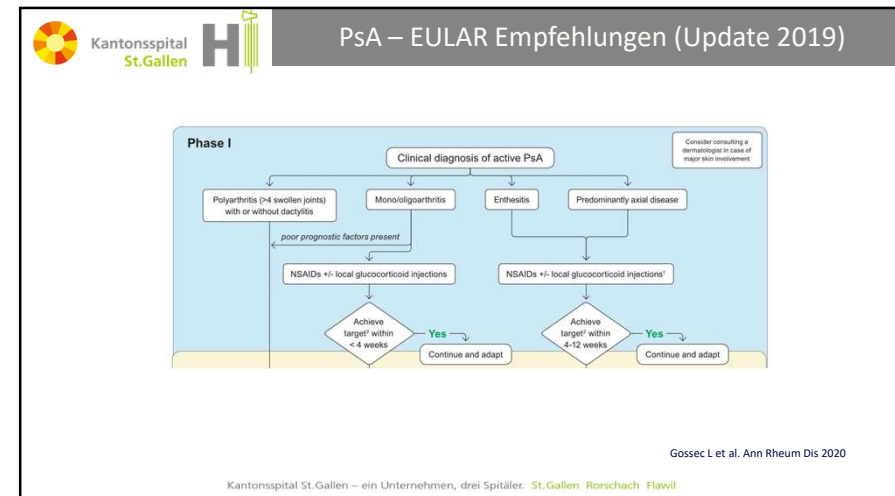
Übergeordnete Prinzipien

- Heterogene Erkrankung – interdisziplinäres Management
- Gemeinsame Therapieentscheidung (Arzt-Patient)
- Rheumatologen behandeln die muskuloskelettalen Manifestationen
- Lebensqualität erhalten (Symptomkontrolle, Vermeidung struktureller Schäden, Funktionserhalt und soziale Partizipation) → Entzündungskontrolle
- Jede Manifestation der Erkrankung berücksichtigen
- Nicht-skelettale Manifestationen und Komorbiditäten beachten

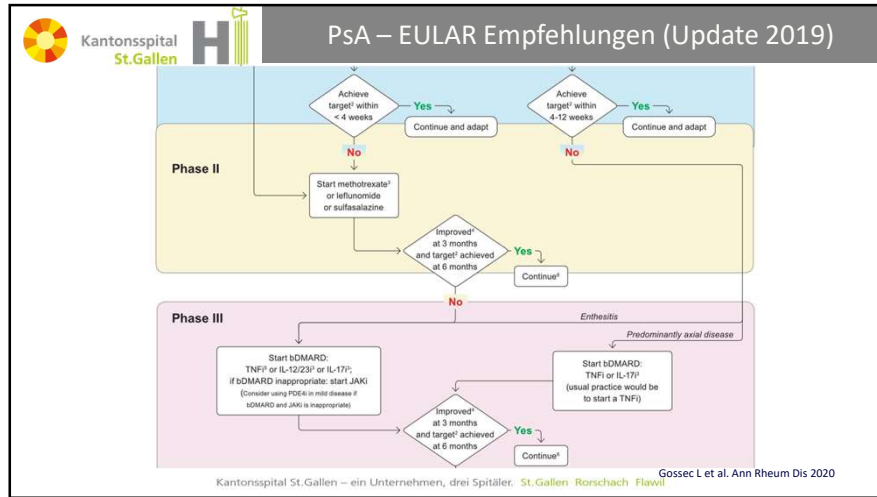
Gossec L et al. Ann Rheum Dis 2020

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen Rorschach Flawil

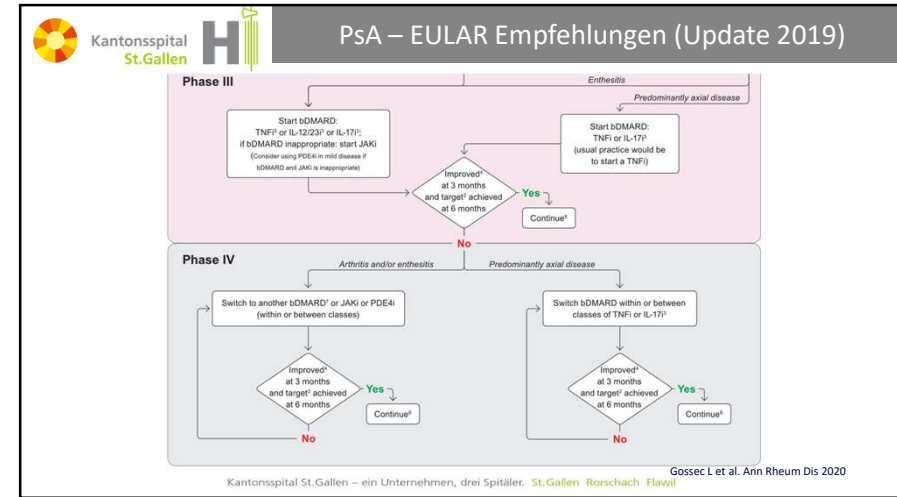
31



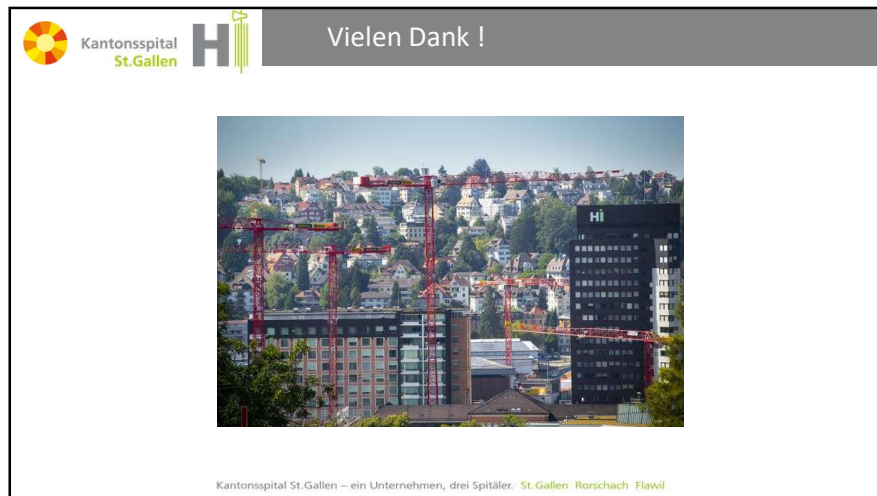
32



33



34



35