

Jahrgang 41

Nummer 12/2019

Upadacitinib (UP. Masche)	45
Ein weiterer Januskinase-Hemmer, der bei der rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden kann. Bisher vorliegende Vergleiche mit Placebo, Methotrexat und Adalimumab lassen eine gute Wirksamkeit der neuen Substanz annehmen; es sind aber erst wenig Langzeitdaten verfügbar. Methotrexat kann bei rheumatoider Arthritis weiterhin als Mittel der ersten Wahl bezeichnet werden.	
Vom Umgang mit Unwissen (E. Gysling)	47
Liste der pharma-kritik-Texte, die nur online veröffentlicht wurden	48
Dank	48

Synopsis

Upadacitinib

UP. Masche

Upadacitinib (Rinvoq®) wird zur Basistherapie der rheumatoiden Arthritis empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Bei Upadacitinib handelt es sich um einen *Januskinase-Hemmer*. Es ist nach *Tofacitinib* (Xeljanz®) und *Baricitinib* (Olumiant®) der dritte Vertreter dieser Substanzgruppe.

Januskinasen wirken an der intrazellulären Signalübertragung mit und aktivieren Entzündungsvorgänge, die bei Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis eine wichtige Rolle spielen. Von den vier Januskinase-Typen – mit den Abkürzungen JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 – blockiert Upadacitinib vor allem JAK1. Ob es klinische Bedeutung hat, wenn einzelne Januskinase-Typen spezifisch gehemmt werden, ist nicht bekannt.^{1,2}

Pharmakokinetik

Upadacitinib wird als *Retardtabletten* angeboten. Nach deren Einnahme vergehen 3 bis 4 Stunden, bis die Plasmaspitzenkonzentration erreicht ist. Die biologische Verfügbarkeit ist nicht exakt bestimmt; gemäss Schätzung bewegt sie sich zwischen 60 und 100%. Upadacitinib wird sowohl metabolisiert als auch in unveränderter Form ausgeschieden. Am Metabolismus sind CYP3A4 und in geringerem Mass CYP2D6 beteiligt; die Metaboliten sind nicht pharmakologisch aktiv. Die endgültige Ausscheidung findet mit dem Urin und Stuhl statt. Die terminale Halbwertszeit liegt zwischen 8 und 14 Stunden. Bei einer

Niereninsuffizienz nimmt die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um bis zu 44% zu; in einem ähnlichen Umfang wird die Elimination durch eine eingeschränkte Leberfunktion verlangsamt.^{3,4}

Klinische Studien

Mit Upadacitinib hat man fünf Phase-III-Studien bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis durchgeführt; Voraussetzung für die Teilnahme war eine erkennbare Krankheitsaktivität mit mindestens sechs geschwollenen und sechs schmerzhaften Gelenken sowie erhöhter CRP-Konzentration. Als primäre Endpunkte galten zum einen der Anteil der Teilnehmenden, bei denen nach Definition des «American College of Rheumatology» eine mindestens 20%- oder 50%ige Besserung der Symptome erreicht wurde (ACR20 bzw. ACR50), zum anderen der Anteil derer, bei denen gemäss «Disease Activity Score» (DAS28) nur noch geringe oder keine Krankheitsaktivität mehr bestand. Alle Studien wurden in zwei Phasen unterteilt. In der ersten, doppelblinden Phase, die zwischen 12 und 48 Wochen dauerte, wurde Upadacitinib mit Placebo oder einer anderen Substanz verglichen. Danach folgte eine zweite Phase, in der man die Personen, die in der ersten Phase Placebo oder Methotrexat erhalten hatten, auf Upadacitinib umstellte und bis fünf Jahre weiterbehandelte.

In vier dieser Phase-III-Studien wurde Upadacitinib bei der *Zweit-* oder *Drittlinientherapie* getestet, das heisst bei Personen, denen vorgängige Basismedikamente zu wenig geholfen hatten:

In der SELECT-MONOTHERAPY-Studie (n=648) befasste man sich mit Patientinnen und Patienten, die auf Methotrexat ungenügend angesprochen hatten. Sie erhielten Upadacitinib (15 oder 30 mg/Tag) oder *Methotrexat* in der bisherigen Dosis. Nach 14 Wochen hatten mit der niedrigeren Upadacitinib-Dosis 68% der Behandelten einen ACR20-Wert und 45% das DAS28-Kriterium einer niedrigen Krankheitsaktivität erreicht;

mit der höheren Upadacitinib-Dosis waren es 71% bzw. 53% und mit Methotrexat 41% bzw. 19%.⁵

In der SELECT-NEXT-Studie (n=661) wurden die bisher verabreichten konventionellen Basismedikamente – Methotrexat, Leflunomid (Arava® u.a.), Sulfasalazin (Salazopyrin®) oder Antimalariamittel – mit Upadacitinib (15 oder 30 mg/Tag) oder Placebo ergänzt. Nach 12 Wochen lagen der ACR20-Prozentsatz und die Zahl der Behandelten mit einer niedrigen Krankheitsaktivität bei beiden Upadacitinib-Dosen signifikant höher als bei Placebo.⁶

Für die SELECT-BEYOND-Studie (n=499) wurden Personen rekrutiert, bei denen bereits biologische Basismedikamente versucht worden waren. Wie in der SELECT-NEXT-Studie liess sich innerhalb von 12 Wochen mit beiden Upadacitinib-Dosen eine signifikant bessere Wirkung erzielen als mit Placebo.⁷

Die SELECT-COMPARE-Studie (n=1629) stellte einen placebokontrollierten Vergleich dar zwischen Upadacitinib (15 mg pro Tag) und dem TNF-alpha-Hemmer *Adalimumab* (Humira®, 40 mg alle 2 Wochen), und zwar bei Personen, denen Methotrexat zu wenig genützt hatte. Nach 12 Wochen betrug der Anteil der Individuen mit einem ACR20-Wert bzw. mit einer Remission bei Upadacitinib 71% bzw. 29%, bei Adalimumab 63% bzw. 18% und bei Placebo 36% bzw. 6%. In dieser Studie wurde auch das Ausmass der Gelenkdestruktionen erfasst. Die Zahl der Patientinnen und Patienten, bei denen nach 48 Wochen *keine* radiologische Progression festgestellt werden konnte, belief sich bei Upadacitinib auf 86%, bei Adalimumab auf 88% und bei Placebo auf 74%.⁸

Zur Prüfung von Upadacitinib bei der *Erstlinientherapie* diente die SELECT-EARLY-Studie (n=947), die allerdings noch nicht vollständig publiziert ist. Bislang unbehandelte Rheumakranke bekamen Upadacitinib (15 oder 30 mg/Tag) oder *Methotrexat*. Mit der niedrigeren Upadacitinib-Dosis stieg die Zahl der Individuen mit einem ACR50-Wert innerhalb von 12 Wochen auf 52% und diejenige der Remissionen innerhalb von 24 Wochen auf 36%; mit der höheren Upadacitinib-Dosis waren es 56% bzw. 41% und mit Methotrexat 28% bzw. 13%.⁹

Unerwünschte Wirkungen

Unter Upadacitinib traten Nebenwirkungen auf, wie man sie von den anderen Januskinase-Hemmern kennt. Am meisten wurden *Infektionen* beschrieben, vor allem Infekte der oberen Atemwege und der Harnwege; auch opportunistische Infekte (Herpes zoster, Herpes simplex, orale Kandidose) wurden häufiger angegeben als unter Placebo. Ferner beobachtete man gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Durchfall, einzelne Fälle von Perforationen), Fieber, Husten, Blutdruckanstieg und Rückenschmerzen.

Mögliche Laborwertveränderungen sind Zytopenien (Anämie, Neutropenie), Anstieg der Transaminasen- und Kreatinkinase-Aktivität sowie der Lipidspiegel (Cholesterin, Triglyzeride). Januskinase-Hemmer scheinen auch venöse *Thromboembolien* hervorrufen zu können. In den Langzeituntersuchungen zählte man bei der höheren Upadacitinib-Dosis mehr Fälle von nicht-melanozytären Hauttumoren. Ob sich daraus ein generelles Tumorrisiko ableiten lässt, kann nicht abschliessend beurteilt werden.^{4,9}

Interaktionen

Starke CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin vermindern die AUC von Upadacitinib um rund die Hälfte, während starke CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol die AUC um 75% erhöhen. CYP2D6-Hemmer verändern die Upadacitinib-Exposition nicht. Upadacitinib selbst hat keinen Einfluss auf den Metabolismus von anderen Substanzen.⁴

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Upadacitinib (Rinvoq®) ist als Retardtabletten zu 15 mg erhältlich. Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tablette pro Tag. Es ist zugelassen zur Mono- oder Kombinationstherapie der rheumatoiden Arthritis, wenn konventionelle Basismedikamente (Methotrexat u.a.) nicht genügend wirken oder nicht vertragen werden. Bevor eine Behandlung mit Upadacitinib eingeleitet wird, sollten eine Tuberkulose sowie eine Hepatitis B oder C ausgeschlossen werden. Es wird davon abgeraten, unter einer Upadacitinib-Therapie Lebendimpfstoffe zu verabreichen. Bei Personen mit einer Krebserkrankung oder mit einem Thromboembolierisiko muss der Einsatz von Upadacitinib besonders abgewogen werden.

In Tierversuchen wurden teratogene Wirkungen beobachtet; Upadacitinib darf deshalb in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Weil Upadacitinib wahrscheinlich in die Muttermilch übertritt, sollte während der Behandlung nicht gestillt werden. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erprobt.

Für Upadacitinib ist eine limitierte Kassenzulässigkeit festgelegt. Es kostet monatlich CHF 1351.40 und ist damit eine Spur teurer als Tofacitinib (Xeljanz®) und Baricitinib (Olumiant®).

Kommentar

Nach wie vor ist die Faustregel gültig, dass man bei der Basistherapie der rheumatoiden Arthritis zuerst konventionelle Medikamente wie Methotrexat und bei ungenügendem Effekt dann TNF-alpha-Hemmer einsetzt. Erst wenn man damit nicht zum Ziel kommt, bieten sich andere biologische Substanzen (Nicht-TNF-alpha-Hemmer) oder Januskinase-Hemmer an; welches davon die beste Option ist, hängt von individuellen Faktoren ab.

Die Attraktivität der Januskinase-Hemmer beruht darauf, dass sie sich oral verabreichen lassen. Dem muss man allerdings entgegenhalten, dass sich ein konsistentes Nebenwirkungsmuster abzeichnet; unter anderem können bei allen Januskinase-Hemmern eine Hyperlipidämie und offenbar auch Thromboembolien auftreten. Bedenken, dass Januskinase-Hemmer mit gewissen kardiovaskulären Risiken behaftet sind, wird man nicht von der Hand weisen können. Es bräuchte sicher verlässliche Langzeitdaten, um diesbezüglich Klarheit zu schaffen.

Literatur

- 1 Anon. Med Lett Drugs Ther 2019; 61: 183-5
- 2 Serhal L, Edwards CJ. Expert Rev Clin Immunol 2019; 15: 13-25
- 3 Duggan S, Keam SJ. Drugs 2019; 79: 1819-28
- 4 EMA-Dokument: <https://bit.ly/2VvfU9t>
- 5 Smolen JS et al. Lancet 2019; 393: 2303-11
- 6 Burmester GR et al. Lancet 2018; 391: 2503-12
- 7 Genovese MC et al. Lancet 2018; 391: 2513-24
- 8 Fleischmann RM et al. Ann Rheum Dis 2019; 78: 1454-62
- 9 FDA-Dokument: <https://bit.ly/34XPXT6>

Vom Umgang mit Unwissen

Einer unserer Söhne, der in Toronto wohnt, fragte mich zu Beginn des Monats Februar 2020, ob ich einen kurzen Text schreiben würde, der in Kanada lebenden Schweizern Informationen zu Covid-19 in der Schweiz vermitteln könnte. Bis der Text dann einen Monat später erschien, hatte ich ihn schon zweimal abgeändert – von der Aussage «in der Schweiz noch kein Fall identifiziert» bis zu «25 Fälle bekannt»! Was in den folgenden drei Monaten passiert ist, wissen wir alle zur Genüge. Diese Anekdote mag zeigen, wie hilflos wir den Problemen dieser Pandemie gegenüberstehen. Die Medien sind voll von fragwürdigen Vergleichsdaten, wohlmeinenden Empfehlungen, Hypothesen, Spekulationen und zum Teil auch offensichtlichen Fehlinformationen. Es liessen sich wohl seitenlange Listen von ungelösten Fragen zusammenstellen.

Abgesehen von den epidemiologischen Aspekten interessieren aus medizinischer Sicht natürlich in erster Linie alle Interventionen, die der Prävention und Behandlung von Covid-19 dienen könnten. Dass man im Zusammenhang mit einem so bedrohlichen und dringenden Problem nicht allen Prinzipien einer Evidenz-basierten Medizin genügen kann, leuchtet durchaus ein.

So kann es absolut sinnvoll sein, Massnahmen zu empfehlen, deren Nutzen entweder noch nicht umfassend geprüft wurde oder die überhaupt nicht im Rahmen von randomisierten Studien untersucht werden können. Deshalb können das in der Schweiz wie in vielen anderen Ländern empfohlene «social distancing», ein regelmässiges und gründliches Waschen der Hände und wahrscheinlich auch das Tragen einer Gesichtsmaske als Interventionen bezeichnet werden, die als präventiv wirksam und im Wesentlichen harmlos gelten können. (Dass auch solche Massnahmen allenfalls relevante psychische Konsequenzen haben, darf aber nicht ganz vergessen werden.) Es ist in Anbetracht des vergleichsweise geringen Evidenzgrades nicht überraschend, dass diese Empfehlungen in verschiedenen Ländern mit unterschiedlicher Intensität propagiert wurden. Retrospektiv ist man ja immer klüger; die Beispiele von Grossbritannien und Schweden zeigen aber, dass es vielleicht nicht so klug ist, auf «sichere» Evidenz zu warten.

Was aber nun in den letzten Wochen im Bereich der Pharmakotherapie praktiziert wurde, kann nur als Pfusch bezeichnet werden. Schon früh hatten mehrere Gruppen begonnen, ohne verlässliche Daten die Wirksamkeit der verschiedensten Therapien zu empfehlen. Die WHO hat dann im März einen international verwendbaren Studienplan veröffentlicht, in dem vier verschiedene Behandlungsoptionen mit einer «optimalen» Basistherapie verglichen werden.¹

Aus rational nicht nachvollziehbaren Gründen kam es aber dazu, dass von den vier möglichen Varianten das Antimalariamittel Hydroxychloroquin (Plaquenil® u.a.) als quasi beste

Option vermutet wurde und seither in Dutzenden von kleinen, im Wesentlichen nicht aussagekräftigen Studien (und zweifellos auch ganz ausserhalb von Studien) verwendet wird. Für Chloroquin, das normalerweise in der Malariatherapie und bei Autoimmun-Krankheiten eingesetzt wird, hatte in einer in-vitro-Studie Aktivität gegen das Coronavirus gezeigt werden können. Ob aber Chloroquin oder Hydroxychloroquin bei Covid-19 einen klinischen Nutzen erbringt, ist bis anhin noch in keiner überzeugenden Studie nachgewiesen worden. Kompliziert wird die Beurteilung dieser Antimalariamittel durch die Tatsache, dass sie besonders in höheren Dosen zu einer QT-Verlängerung mit dem Risiko lebensgefährlicher Kammerarrhythmien führen können. Werden zusätzlich noch Makrolide wie Azithromycin (Zithromax® u.a.) oder Clarithromycin (Klacid® u.a.) – Medikamente, die von der WHO nicht empfohlen sind – gegeben, so wird das Arrhythmierisiko noch erhöht.²

Es wundert daher nicht, dass eine Analyse internationaler Daten zum Schluss gekommen ist, so behandelte Kranke hätten gegenüber anderen, die diese Therapie nicht erhielten, eine erhöhte Mortalität. Dass diese Analyse nun wegen ungeklärten Fragen zur Datenqualität unter Beschuss gekommen ist und von der Mehrheit der Autoren sogar zurückgezogen wurde,³ ändert nichts an der Tatsache, dass die Nutzen/Risiko-Bilanz von Hydroxychloroquin zurzeit als ungünstig bezeichnet werden muss. Wer einer Patientin, einem Patienten Hydroxychloroquin verschreibt, muss sich bewusst sein, dass für diese Therapie noch kein Nutzen nachgewiesen ist, aber ein schwer einschätzbarer Schaden vermutet wird. Aber bitte: wer hat denn schon von «primum nihil nocere» gehört?

Die Covid-19-Epidemie hat dazu geführt, dass sehr viele Leute sehr viel dazu publizieren – wohl nicht zuletzt in der Hoffnung, damit bekannt oder gar berühmt zu werden. Dies darf aber im 21. Jahrhundert kein Grund sein, mit Medikamenten derart unbedarft umzugehen und mit wild verordneten Therapien zu verhindern, dass in nützlicher Frist Resultate sinnvoller Studien zur Verfügung stehen.⁴

Etzel Gysling

- 1 WHO: “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments: [pkweb.ch/solidarity](https://www.pkweb.ch/solidarity)
- 2 Mercurio NJ et al. JAMA Cardiol 2020 (May 20): [pkweb.ch/qtrisk](https://www.pkweb.ch/qtrisk)
- 3 Mehra MR et al. Lancet 2020 (June 5): [pkweb.ch/retraction](https://www.pkweb.ch/retraction)
- 4 Ledford H. Nature 2020 (April 24): [pkweb.ch/trials](https://www.pkweb.ch/trials)

Lesen Sie die pharma-kritik online?

Ihr Abonnement sichert Ihnen den Internet-Zugang zu allen pharma-kritik-Nummern seit 1988 sowie zu sämtlichen infomed-screen-Texten!

Wir stellen Ihnen gern eine Mail zu, wenn auf unserer Website ein neuer Text erschienen ist. Sie können diese Dienstleistung ganz einfach an folgender Adresse bestellen: <https://www.infomed.ch/subscribe.php>

Was Ihnen Ihr pharma-kritik-Abonnement bringt:

- Neue Texte fortlaufend online und jährlich 48 Print-Seiten (neu in sechs Ausgaben zu acht Seiten) mit
 - konzisen Übersichten zu wichtigen Arzneimittelfragen mit Schwergewicht auf den Bedürfnissen der Hausarztpraxis
 - kritischen Kurzporträts von neuen Medikamenten
 - Hinweisen auf bedeutsame Nebenwirkungen
 - kurzen Zusammenfassungen von ausgewählten Texten aus unabhängigen Quellen
- Online-Zugang zum Archiv der Volltexte aller pharma-kritik-Nummern seit 1988 (Webadresse: infomed.ch/pk_index.php)
- Online-Zugang zu infomed-screen: Hier werden jedes Jahr rund 70 Zusammenfassungen von praxisrelevanten Studien veröffentlicht, meistens mit einem kritischen Kommentar ergänzt. Aktuell sind schon mehr als 2000 solche Texte verfügbar (Webadresse: infomed.ch/screen_index.php)
- Auf Wunsch: Regelmässige E-Mails zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen und zu allen neu von Infomed publizierten Texten (infomed.ch/subscribe.php)

Liste der pharma-kritik-Texte, die nur online veröffentlicht wurden

Was wissen wir über die Nebenwirkungen der Medikamente, die wir verschreiben? (M. Gnädinger)

Medikamente gegen COVID-19 (E. Gysling)

Paracetamol im Alter (N. Marty)

Atypische Femurfrakturen nach Hüftprothesen-Implantation (N. Marty)

Kardiotoxizität bei Trastuzumab-behandeltem Brustkrebs (R.L.Galeazzi)

Lithium in der Schwangerschaft (A.Röllin)

Kurkuma (E. Gysling)

Dank

Mit der vorliegenden Nummer ist der Jahrgang 41 (2019) abgeschlossen.

Wir danken den folgenden Personen, die Inhalt beigetragen oder bei der kritischen Durchsicht der Texte geholfen haben:

Peter Ammann, St. Gallen

Reto Candinas, Zürich

Ramin Ebrahimi, Aarau

Andreas Frei, Liestal

Markus Gnädinger, Steinach

Laurent Haegeli, Aarau

Markus Roos, Winterthur

Philip Tarr, Bruderholz

Mark Witschi, Bern

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979
in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A.Meyer

Redaktionsteam:

Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling, Natalie Marty,
Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin,
Stefan Weiler, Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Website: www.infomed.ch

E-Mail: sekretariat@infomed.ch

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877
Abopreis für den Jahrgang 41 (2019): 92 Franken

Druck: Zehnder Print AG, 9500 Wil

© 2020 Infomed Wil. All rights reserved.