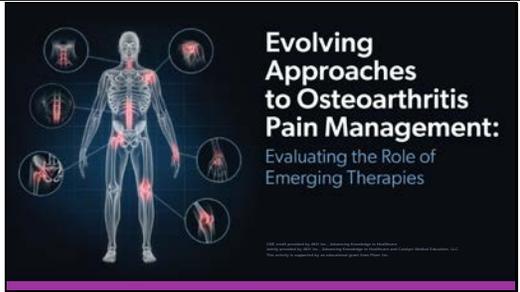
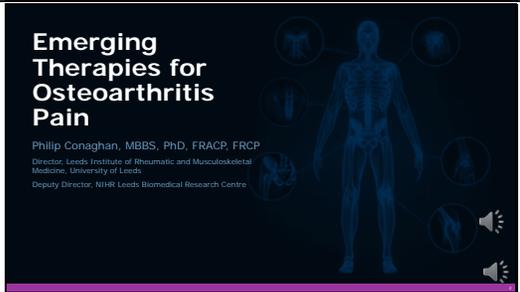
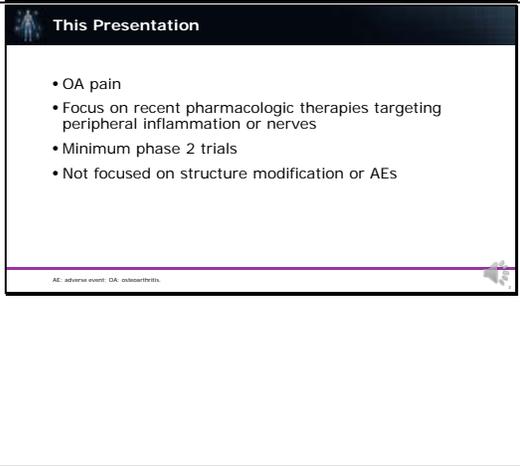
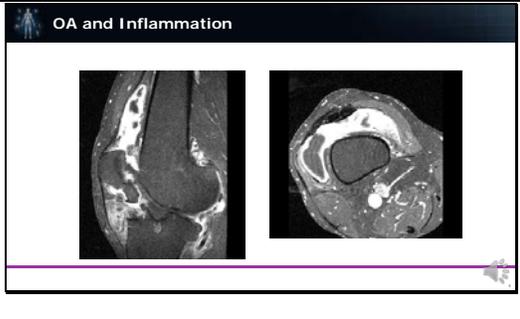
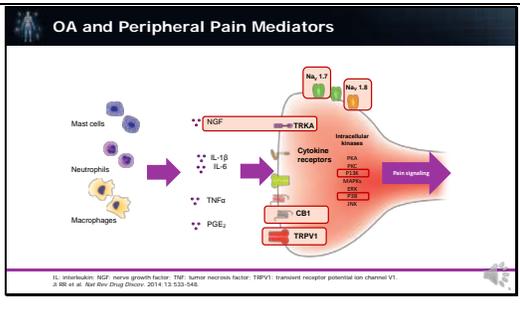


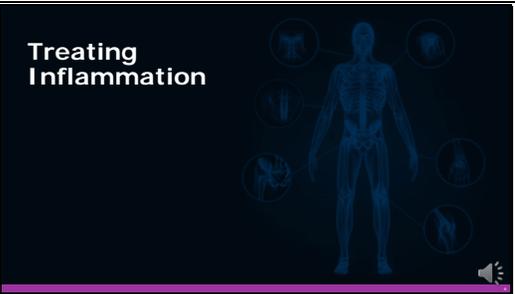
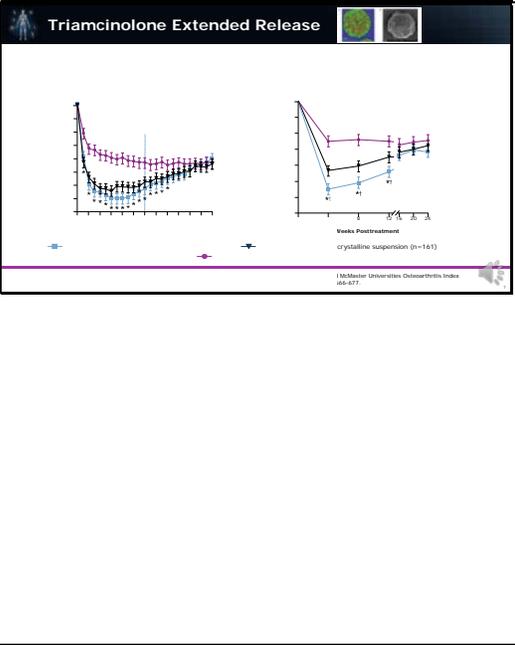
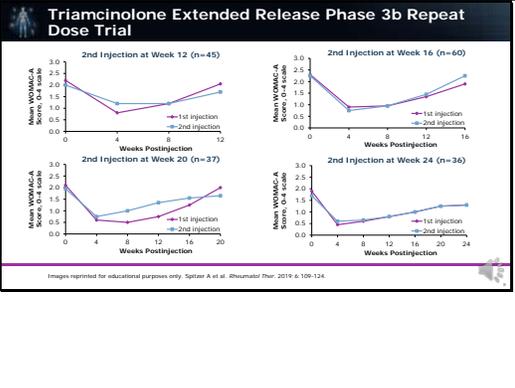
Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

1		
2		<p>Hallo. Mein Name ist Philip Conaghan.</p> <p>Ich bin Rheumatologe und lehre an der Universität Leeds im Norden Englands. Heute möchte ich mit Ihnen einige Therapien besprechen, die für osteoarthritische Schmerzen entwickelt werden.</p>
3		<p>Schwerpunkt dieser Präsentation werden wie gesagt osteoarthritische Schmerzen statt struktureller Veränderungen sein. Zudem werden wir uns relativ neue Fachliteratur zu Therapien ansehen, die in der Arzneimittelentwicklung sind. Und diese konzentrieren sich entweder auf Entzündung oder die Nerven selbst.</p> <p>In meinen Vortrag heute habe ich nur Phase-II-Studien aufgenommen. D. h. sie müssen mindestens in diesem Stadium sein. Zudem werde ich aus Zeitgründen nicht näher auf unerwünschte Ereignisse eingehen.</p>
4		<p>Für die meisten ist es nicht überraschend, dass Entzündung bei Arthrose sehr häufig ist. Je nach der Sensibilität der Untersuchung können mit Ultraschall, MRT oder Kontrastmittel-MRT bei etwa 80–95 % der Patienten Entzündungen im Kniegelenk nachgewiesen werden. Wir wissen also, dass Synovitis und Gelenkerguss bei Arthrose sehr häufig sind, v. a. bei fortgeschrittener struktureller Erkrankung.</p>
5		<p>In den letzten 10–15 Jahren haben wir jedoch auch mehr über periphere nozizeptive Schmerzen und über die Mediatoren gelernt, die für diese Schmerzsignalwege wichtig sind. Dazu gehören vielleicht primär inflammatorische Cytokine, die wir alle kennen, Prostacycline, aber auch der Nervenwachstumsfaktor. Darauf komme ich später noch zurück.</p>

Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

		<p>Entzündung und periphere nozizeptive Schmerzen sind also eng verbunden. Zudem können wir durch sie verstehen, wie diese Faktoren an ihren Rezeptoren an den peripheren Nerven binden.</p>
6		<p>Was gibt es also Neues zur Behandlung von--</p>
7		<p>--Entzündung? Schon sehr lange werden arthritische Schmerzen mit intraartikulären Steroidinjektionen behandelt. In einer neueren klinischen Studie wurde eine „Mikrosphäre“ für die verlängerte, langsame Corticosteroid-Freisetzung, in diesem Fall Triamcinolon, in der Gelenkumgebung geprüft. Diese Studie belegte im Vergleich zu regulären Triamcinolon-Injektionen oder Placebo, dass die neue Therapie über 12 Wochen hinaus einen Nutzen bietet, obwohl 12 Wochen der primäre Endpunkt war. Auf der WOMAC-A oder der WOMAC-Schmerz-Subskala, die viele von Ihnen kennen werden, ergab sich ein Unterschied zwischen Triamcinolon mit verlängerter Freisetzung und regulärem Triamcinolon. Dieser blieb bis über 12 Wochen erhalten. Das sind also neue galenische Formen alter Arzneimittel.</p>
8		<p>Ich zeige Ihnen diese Studie, weil ich sie für interessant halte. Wir haben alle gehört, dass Injektionen mit der Zeit an Wirksamkeit verlieren. Es ist schwierig zu wissen, wann dies eintritt. In dieser Studie wurde wiederholt mit Triamcinolon mit verlängerter Freisetzung behandelt und sie zeigt, dass mit der zweiten Injektion in Woche 12, 16, 20 oder 24 ein äquivalentes analgetisches Ansprechen erzielt wurde. Wir müssen mehr über das bestehende Problem eines möglichen Verlusts des Ansprechens im Zeitverlauf herausfinden.</p>

Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

<p>9</p>	<p>Colchicine in Knee OA (COLKOA) RCT</p> <table border="1"> <caption>Colchicine in Knee OA (COLKOA) RCT - Responder Percentages</caption> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Colchicine (ITT)</th> <th>Placebo (ITT)</th> <th>Colchicine (APP)</th> <th>Placebo (APP)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30% reduction WOMAC total</td> <td>42.6</td> <td>49.1</td> <td>45.1</td> <td>56.5</td> </tr> <tr> <td>OMERACT-OARSI</td> <td>50</td> <td>56.4</td> <td>52.9</td> <td>65.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>• Did reduce hsCRP and some pro-inflammatory cytokines</p>	Outcome	Colchicine (ITT)	Placebo (ITT)	Colchicine (APP)	Placebo (APP)	30% reduction WOMAC total	42.6	49.1	45.1	56.5	OMERACT-OARSI	50	56.4	52.9	65.2	<p>Ich habe diese Studie zu Colchicin aufgenommen, weil wir wissen, dass zumindest in späteren Arthrostadien Kristalle auftreten. Eine deutsche Studie hat Kristalle im Knorpel von fast 100 % der Patienten im Spätstadium der Krankheit nachgewiesen. Daher ist nun eine Therapie</p> <p>interessant, die möglicherweise durch Kristalle verursachte Entzündung behandeln kann. Dies war eine gute randomisierte kontrollierte Studie einer Forschungsgruppe in Singapur. Sie zeigte, dass in dieser aufgrund von Kniegelenksarthrose ausgewählten Gruppe Colchicin tatsächlich keinen Nutzen hatte. Leider ließ sich hier kein Nutzen nachweisen, obwohl es einen gewissen Nutzen bei der Reduzierung hochsensiblen CRPs und einiger proinflammatorischer Cytokine gab.</p>									
Outcome	Colchicine (ITT)	Placebo (ITT)	Colchicine (APP)	Placebo (APP)																						
30% reduction WOMAC total	42.6	49.1	45.1	56.5																						
OMERACT-OARSI	50	56.4	52.9	65.2																						
<p>10</p>	<p>HERO: A Placebo-Controlled RCT</p> <p>Hydroxychloroquine Effectiveness at Reducing the symptoms of hand Osteoarthritis (HERO)</p> <p>People with painful (VAS ≥4/10) radiographic hand OA</p> <p>Usual hand OA medication + hydroxychloroquine</p> <p>Usual hand OA medication + placebo</p> <p>6 months</p> <p>6 months</p> <p>Primary outcome: Reduced pain?</p> <p>Sustained reduction in pain? Reduced structural progression?</p> <p>Baseline Ultrasound Sub-study</p>	<p>Wir haben in Leeds eine Studie mit Hydroxychloroquin durchgeführt, das anekdotisch seit vielen Jahren für Handgelenksarthrose eingesetzt wird. In unserer großen randomisierten kontrollierten Studie wurden die Patienten zusätzlich zu ihren üblichen Analgetika mit Hydroxychloroquin behandelt. Der primäre Endpunkt nach 6 Monaten war der Schmerz und 6 Monate später, also nach 12 Monaten, das radiologische Ergebnis.</p>																								
<p>11</p>	<p>HERO Primary Outcome: Hand Pain</p> <table border="1"> <caption>HERO Primary Outcome: Hand Pain</caption> <thead> <tr> <th>Months Follow-up</th> <th>HCO</th> <th>Placebo</th> <th>Difference</th> <th>95% CI</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>M0</td> <td>~7.0</td> <td>~7.0</td> <td>0.16</td> <td>(-0.72, 0.41)</td> <td>.584</td> </tr> <tr> <td>M3</td> <td>~6.0</td> <td>~6.0</td> <td>0.24</td> <td>(-0.30, 0.79)</td> <td>.381</td> </tr> <tr> <td>M12</td> <td>~5.5</td> <td>~5.5</td> <td>0.14</td> <td>(-0.44, 0.72)</td> <td>.639</td> </tr> </tbody> </table>	Months Follow-up	HCO	Placebo	Difference	95% CI	P-value	M0	~7.0	~7.0	0.16	(-0.72, 0.41)	.584	M3	~6.0	~6.0	0.24	(-0.30, 0.79)	.381	M12	~5.5	~5.5	0.14	(-0.44, 0.72)	.639	<p>Leider ergab sich mit Hydroxychloroquin nach 6 Monaten kein klarer Unterschied bei den Schmerzergebnissen und auch--</p>
Months Follow-up	HCO	Placebo	Difference	95% CI	P-value																					
M0	~7.0	~7.0	0.16	(-0.72, 0.41)	.584																					
M3	~6.0	~6.0	0.24	(-0.30, 0.79)	.381																					
M12	~5.5	~5.5	0.14	(-0.44, 0.72)	.639																					
<p>12</p>	<p>HERO: Response by Ultrasound Synovitis</p> <p>Positive Greyscale Synovitis (n=134)</p>	<p>--nicht bei den radiologischen Ergebnissen nach 12 Monaten. Außerdem haben wir untersucht, ob der Entzündungsumfang zu Studienbeginn das Ansprechen prognostiziert und haben in dieser Studie eine Untergruppe der Patienten per Ultraschall untersucht. Aber weder Grauskala-Ultraschall der Synovitis noch positive Powerdoppler-Untersuchungen der Gefäßaspekte der Synovitis ließen sich mit einem Ansprechen verbinden. Also ein enttäuschendes Nutzenergebnis für Hydroxychloroquin.</p>																								

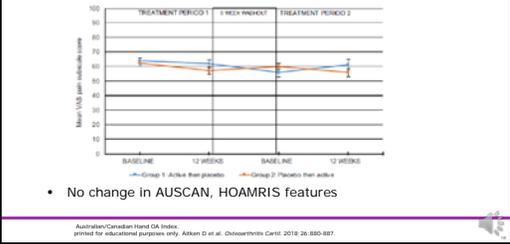
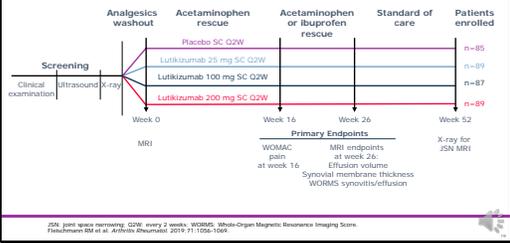
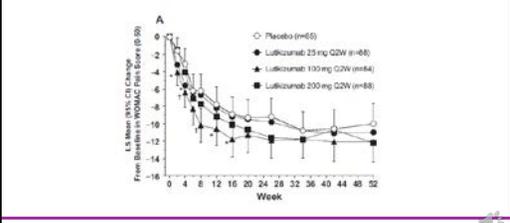
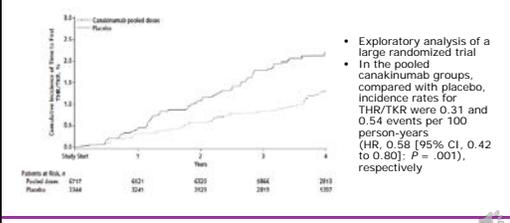
Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

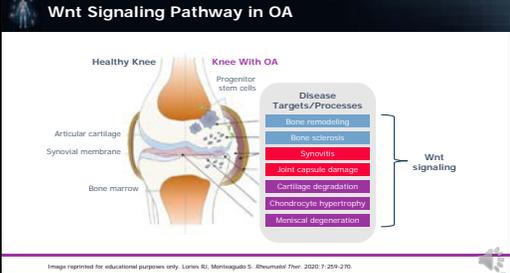
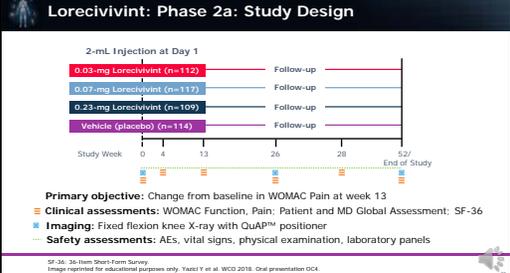
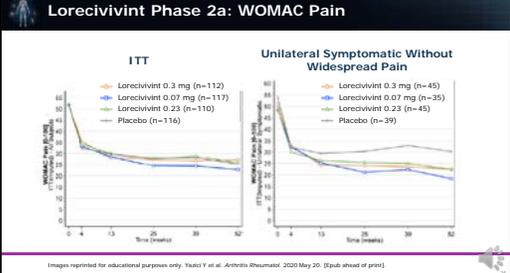
<p>13</p>	<p>PROMOTE: Methotrexate in Knee OA RCT</p> <p>Multicenter (15 UK sites), randomized, double-blind, placebo-controlled trial</p> <p>160 people with symptomatic and radiographic knee OA</p> <p>Methotrexate + ongoing usual care</p> <p>Placebo + ongoing usual care</p> <p>6 months (24 weeks)</p> <p>6 months (24 weeks)</p> <p>Sustained reduction in pain?</p> <p>Primary outcome • Reduced pain?</p> <p>Secondary outcomes • Improved function? • Structural changes?</p> <p><small>MTX: methotrexate Conaghan PG et al. OARSI 2019. Oral presentation. Slide courtesy of Versus Arthritis. https://www.versusarthritis.org</small></p>	<p>Wir haben zudem eine große randomisierte, kontrollierte Studie über mehrere britische Studienzentren hinweg mit Methotrexat zusätzlich zur Standardversorgung für Kniegelenksarthrose durchgeführt. Das Konzept hier ist erneut die Behandlung der Entzündung</p> <p>zur Schmerzminderung. Der primäre Endpunkt war der Schmerz nach 6 Monaten. Zudem wurde das Volumen der Gelenkflüssigkeit erfasst, um zu überprüfen, ob dies der Mechanismus sein kann, durch den Methotrexat die Schmerzen beeinflusst.</p>
<p>14</p>	<p>PROMOTE Primary Outcome: Overall Knee Pain</p> <p>Overall Knee Pain (VAS) over the last week (WSD)</p> <p>MTX (red line) vs Placebo (blue line)</p> <p>M0 M3 M6 M9 M12</p> <p>Diff: 0.46 95% CI: 0.17 to 0.67 Diff: 0.83 95% CI: 0.53 to 1.13 Diff: 0.71 95% CI: 0.47 to 0.95 Diff: 0.18 95% CI: -0.07 to 0.42</p> <p><small>NRS: numerical rating scale. Image reprinted for educational purposes only. Conaghan PG et al. OARSI 2019. Oral presentation.</small></p>	<p>Nach 6 Monaten konnten wir einen signifikanten Unterschied bei den Schmerzen im mit Methotrexat behandelten Arm nachweisen. Dies geschah anhand der VIS, nein, Verzeihung, der NRS-Schmerzskala. Jede Differenz wird hier wahrscheinlich klinisch bedeutsam sein.</p>
<p>15</p>	<p>PROMOTE: Secondary Outcomes</p> <p>WOMAC Pain (0-100)</p> <p>WOMAC Function (0-100)</p> <p>WOMAC Stiffness (0-100)</p> <p>MTX (red line) vs Placebo (blue line)</p> <p>M0 M3 M6 M9 M12</p> <p><small>Image reprinted for educational purposes only. Conaghan PG et al. OARSI 2019. Oral presentation.</small></p>	<p>Bei den sekundären Endpunkten ließ sich auf der WOMAC-Schmerzskala nicht derselbe Nutzen wie auf der NRS belegen. Die WOMAC-Subskalen Steifigkeit und Funktion ergaben nach 6 Monaten nicht dieselben signifikanten Unterschiede. Daher scheint Methotrexat keinen Nutzen zu haben, obwohl das über die beiden Schmerzendpunkte hier nicht konsistent war.</p>
<p>16</p>	<p>PROMOTE: Imaging Substudy</p> <p>Low Synovitis (n=112, n=48)</p> <p>High Synovitis (n=113-406, n=48)</p> <p>Overall Knee Pain (VAS) over the last week (WSD)</p> <p>MTX (red line) vs Placebo (blue line)</p> <p>M0 M3 M6 M9 M12</p> <ul style="list-style-type: none"> 96 patients (62%) had analyzable MRI data at baseline and 80 patients (52%) at 6 months No change in total synovial volume observed Baseline synovitis group not linked to MTX effectiveness ($P = .565$) <p><small>MRI: magnetic resonance imaging Image reprinted for educational purposes only. Conaghan PG et al. OARSI 2019. Oral presentation.</small></p>	<p>Auch das Volumen der Gelenkflüssigkeit unterschied sich zwischen den beiden Armen über die 6 Studienmonate nicht. Eine schwächer- oder höhergradige Synovitis bei Baseline erlaubte zudem keine Prognose des Ansprechens. Die Wirkung von Methotrexat scheint also zumindest nicht mit einer Reduzierung des Volumens der Gelenkflüssigkeit verbunden zu sein. Natürlich gibt es viele andere Wirkungen von Entzündungsmarkern, die wir allein mit dem Volumen der Gelenkflüssigkeit nicht messen.</p>
<p>17</p>	<p>Adalimumab in Hand OA: HUMOR Trial</p> <ul style="list-style-type: none"> American College of Rheumatology criteria for hand OA Hand pain $\geq 5/10$ ≥ 1 x-ray erosive joint, synovitis on MRI Randomized to placebo (25 patients) or adalimumab 40 mg SC (18 patients) twice weekly for 12 weeks, 8-week washout crossover design, follow for 12 weeks Primary outcome: change in VAS hand pain over 12 weeks Structural outcomes: HOAMRIS synovitis, bone marrow lesions <p><small>HOAMRIS: hand OA MRI score; SC: subcutaneous Ablin G et al. Osteoarthritis Cartil. 2013;21:180-187</small></p>	<p>Eine Reihe von Studien hat die Rolle der TNF-Inhibitoren untersucht, die bei der Reduzierung des Volumens der Gelenkflüssigkeit bei rheumatoider Arthritis höchst erfolgreich waren. Die meisten dieser Studien waren negativ. Dies ist eine jüngere Studie zu Handgelenksarthrose. Sie umfasste ein doppelblindes Crossover-Design mit zwischenzeitiger Auswaschphase, und die</p>

Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

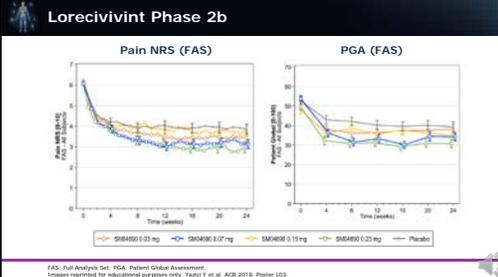
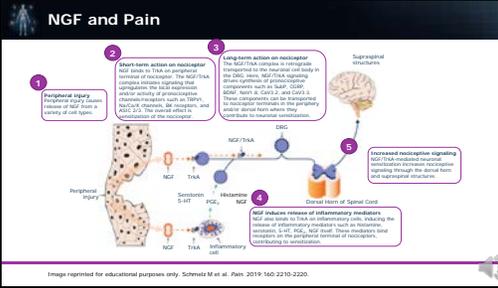
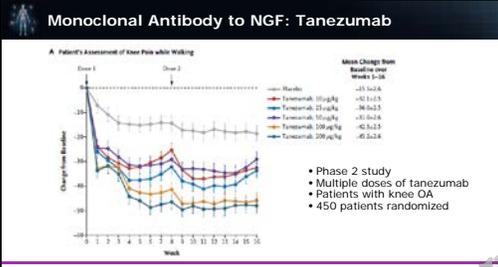
		<p>Patienten wurden in jeder Phase der Studie 12 Wochen behandelt. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Handgelenkschmerzen auf der VAS-Skala über 3 Monate.</p>
<p>18</p>	<p>Adalimumab in Hand OA: HUMOR Trial (cont)</p>  <ul style="list-style-type: none"> No change in AUSCAN, HOAMRIS features <p><small>Arthritis/Canadian Hand OA Index, printed for educational purposes only. Aikun D et al. Osteoarthritis Cartil. 2018; 26: 880-887.</small></p>	<p>Leider ergab sich hier erneut keine Veränderung im AUSCAN, einem auf Patientenangaben basierenden Schmerz- und Funktionsergebnis, und auch nicht im HOAMRIS-MRT-Score der Krankheitsmerkmale. Auf der VAS-Schmerzskala, dem primären Endpunkt, sehen wir, dass es keinen Nutzen gab. Wie bei anderen TNF-Studien lässt sich für TNF-Inhibitoren bei osteoarthritischen Schmerzen also kein Nutzen nachweisen.</p>
<p>19</p>	<p>Anti-IL-1α and -β With Lutikizumab: ILLUSTRATE-K Trial Design</p>  <p><small>20W post space narrowing Q2W every 2 weeks. WOMAC, White-Organ Magnetic Resonance Imaging Score. Fleischman M et al. Arthritis Rheumatol. 2019; 71:1056-1068.</small></p>	<p>In der letzten Zeit wurde der potenzielle Nutzen von Interleukin-1-Antagonisten erneut untersucht. Wir wissen, dass Interleukin-1 bei vielen Krankheitsprozessen in arthritischen Gelenken eine entscheidende Rolle spielt. Hierbei handelte es sich um eine große randomisierte Studie eines Moleküls, das sowohl IL-1-alpha als auch -beta hemmt – Lutikizumab. Dies war die ILLUSTRATE-K-Studie.</p> <p>Diese Studie umfasste drei verschiedene steigende Dosierungen des Arzneimittels, eine geeignete Patientenzahl und als co-primäre Endpunkte die Schmerzen in Woche 16 und inflammatorische MRT-Endpunkte in Woche 20.</p>
<p>20</p>	<p>Anti-IL-1α and -β With Lutikizumab: ILLUSTRATE-K Trial Results: Pain</p>  <p><small>Unlabeled purposes only. Fleischman M et al. Arthritis Rheumatol. 2019; 71:1056-1068.</small></p>	<p>Aber hinsichtlich der strukturellen inflammatorischen Endpunkte ließ sich auch hier kein Nutzen nachweisen.</p>
<p>21</p>	<p>Canakinumab and Joint Replacement</p>  <ul style="list-style-type: none"> Exploratory analysis of a large randomized trial In the pooled canakinumab groups, compared with placebo, incidence rates for THR/TKR were 0.31 and 0.54 events per 100 person-years (HR, 0.58 [95% CI, 0.42 to 0.80]; $P = .001$), respectively <p><small>HR, hazard ratio; THR, total hip replacement; TKR, total knee replacement. Image reprinted for educational purposes only. Schettler M et al. Ann Intern Med. 2020; doi:10.1093/ajph/2020.</small></p>	<p>Kürzlich wurden jedoch Daten aus einer großen Canakinumab-Studie veröffentlicht. Canakinumab ist ein weiterer monoklonaler Anti-IL-1-Antikörper. Dies war primär keine Arthrose-Studie. Die Patienten wurden aufgrund des Herz-Kreislauf-Risikos ausgewählt, also Patienten mit vorherigem Myokardinfarkt und leicht erhöhtem oder zumindest hochsensiblen CRP. Die Studie sollte herausfinden, ob die Behandlung mit Canakinumab die Herz-Kreislauf-Endpunkte senken kann.</p>

Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies
 Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

		<p>Wenn wir uns die sekundären und unerwünschten Ereignisse ansehen, lässt sich jedoch erkennen, dass bei den mit Canakinumab behandelten Patienten die Inzidenzraten für Hüft- und Knie-Totalendoprothesen im Verlauf der etwa dreieinhalb Jahre dieser Studie um bis zu 40 % reduziert waren.</p> <p>Das ist sehr interessant, da IL-1-Studien in der Vergangenheit keinen Nutzen gezeigt haben. Und dennoch scheint hier in einer Gruppe, die anhand einer systemischen Entzündungskomponente ausgewählt wurde, mit einer großen dreimonatlich behandelten Patientenzahl über einen langen Zeitraum ein Nutzen zu bestehen. Das wirft für uns neue Fragen zu IL-1 und seiner Rolle bei Arthrose sowie einer möglichen Rolle bei deren Hemmung auf.</p>
22	 <p>Wnt Signaling Pathway in OA</p> <p>Healthy Knee vs. Knee With OA. Disease Targets/Processes include: Bone remodeling, Bone sclerosis, Synovitis, Joint capsule damage, Cartilage degradation, Chondrocyte hypertrophy, Meniscal degeneration.</p>	<p>Der Wnt-Signalweg ist ein weiterer integraler Bestandteil des gesunden Erhalts des Gelenks und der Knorpel-Knochen-Struktur. Der Wnt-Signalweg spielt hier eine pleiotrope Rolle. Wie bekannt, kommt es bei einer Störung des Wnt-Signalwegs zu einer Schädigung des Knorpels, zu Knochenremodellierung und Entzündungen.</p>
23	 <p>Lorecivint: Phase 2a: Study Design</p> <p>2-mL Injection at Day 1. Follow-up at weeks 4, 13, 26, 39, 52. End of Study.</p> <p>Primary objective: Change from baseline in WOMAC Pain at week 13.</p> <p>Clinical assessments: WOMAC Function, Pain; Patient and MD Global Assessment: SF-36.</p> <p>Imaging: Fixed flexion knee X-ray with QuAP™ positioner.</p> <p>Safety assessments: AEs, vital signs, physical examination, laboratory panels.</p>	<p>Es gibt nun einen niedermolekularen Wnt-Inhibitor, Lorecivint. Lorecivint wird derzeit in einem klinischen Studienprogramm geprüft. Hier einige Daten aus der Phase-IIA-Studie: wie zu erwarten, eine Dosissteigerungsstudie mit dem primären Endpunkt WOMAC-Schmerz. Die Anwendung erfolgt als intraartikuläre Injektion bei Kniegelenksarthrose.</p>
24	 <p>Lorecivint Phase 2a: WOMAC Pain</p> <p>ITT and Unilateral Symptomatic Without Widespread Pain. WOMAC Pain (0-100) vs. Time (weeks).</p>	<p>Hier sehen wir, dass in der Intention-to-Treat-Kohorte keine Dosierung einen klaren Nutzen zeigte. Bei Betrachtung einer unilateralen symptomatischen Gruppe – ein vorab festgelegter Endpunkt – oder einer unilateralen symptomatischen Gruppe ohne breit ausstrahlende Schmerzen ergab sich jedoch tatsächlich ein signifikanter Nutzen der Dosis zu 0,07 mg.</p> <p>Das zeigt, dass wir in den vergangenen Jahren mehr über die Durchführung von Studien bei osteoarthritischen Schmerzen gelernt haben. Eines</p>

Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

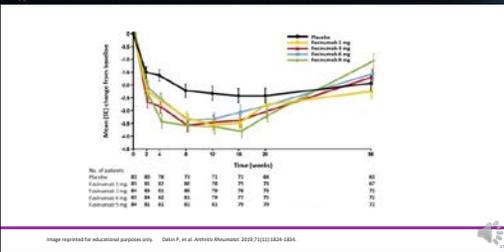
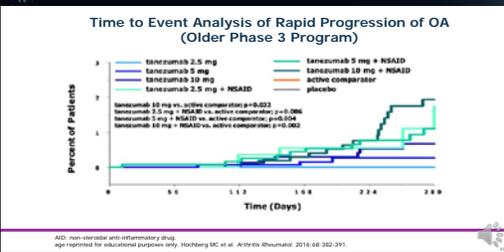
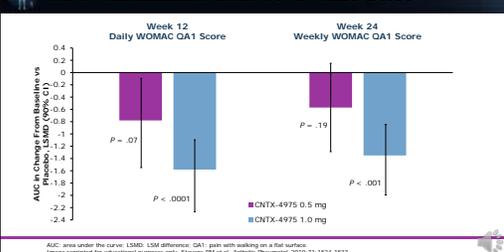
Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

		<p>der großen Probleme ist die Unterscheidung aktiver Therapie vom Placebo, da das Ansprechen auf Placebo recht hoch sein kann. Und wir wissen, dass in Gruppen mit unilateralen Schmerzen, insbesondere ohne breit auf den Körper ausstrahlende Schmerzen, das Ansprechen in diesen Studien besser ausfällt. Diese Phase-IIA-Studie ergibt also ein interessantes Schmerzsignal.</p>
25	 <p>Lorecivivint Phase 2b</p> <p>Pain NRS (FAS) and PGA (FAS) graphs showing mean change from baseline over 24 hours for four groups: DS0400 0.07 mg, DS0400 0.15 mg, DS0400 0.23 mg, and Placebo.</p>	<p>In der Phase-IIA-Studie sehen wir zudem, dass die Dosis zu 0,07 mg sich auf der NRS-Schmerzskala und auch beim Gesamtergebnis für den Patienten absetzen kann. Dies sind also interessante frühe Signale. Lorecivivint wird nun in einem Phase-III-Programm geprüft.</p>
26	 <p>Nerves as a Target</p>	<p>Sehen wir uns nun nach den verschiedenen Teilen des Entzündungs-Signalwegs die gezielte Behandlung von Nerven an.</p>
27	 <p>NGF and Pain</p> <p>Diagram illustrating the pathway of NGF (Nerve Growth Factor) and its interaction with TrkA and TrkB receptors, leading to pain signaling in the central nervous system.</p>	<p>Ich habe schon den Nervenwachstumsfaktor erwähnt, und er spielt eine wichtige Rolle beim Schmerz. Diese Angaben stammen aus einem NICE-Review zum Nervenwachstumsfaktor und seinen zahlreichen Rollen für diesen Signalweg. NGF bindet an TrkA (Tropomyosin-Rezeptorkinase A) und löst eine Ereigniskaskade unter Einbeziehung des Spinalganglions und des Hinterhorns des Rückenmarks aus. So werden die nozizeptiven Signale an das Gehirn im Wesentlichen erhöht.</p> <p>Er ist zudem an der lokalen Freisetzung von Entzündungsmediatoren beteiligt. Der Nervenwachstumsfaktor hat somit eine relativ komplexe Rolle für den Schmerzsignalweg</p>
28	 <p>Monoclonal Antibody to NGF: Tanezumab</p> <p>Graph showing Mean Change from Baseline over 28 weeks for various doses of tanezumab compared to placebo. The graph shows a significant reduction in knee pain while walking for all tanezumab groups compared to placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> Phase 2 study Multiple doses of tanezumab Patients with knee OA 450 patients randomized 	<p>Als Nancy Lane und Kollegen diese Daten vor zehn Jahren im New England Journal of Medicine veröffentlichten, erregte das große Aufmerksamkeit: eine Dosissteigerungsstudie zu Tanezumab, einem der ersten monoklonalen Antikörper gegen den Nervenwachstumsfaktor, der bei intravenöser Gabe ein klares</p>

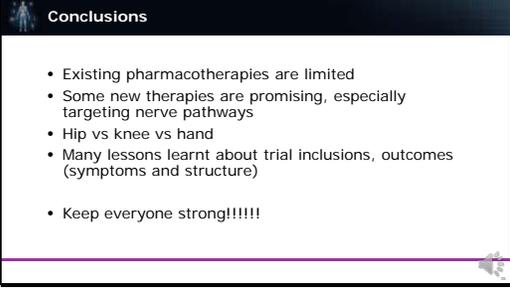
Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

		<p>Dosisansprechen ergab. Das waren sehr vielversprechende Daten. In der Folge gab es jedoch Probleme mit rasch fortschreitender Arthrose bei diesen Arzneimitteln und ich werde auf das Thema zurückkommen. Zudem gab es Probleme mit möglicher Sympathikus-Toxizität, was sich jedoch nicht als Problem herausstellte. Diese Fragen stellten jedoch Lücken im Programm dar.</p> <p>Jetzt sehen wir, dass das Phase-III-Programm sehr gut läuft.</p>																
29	<p>Tanezumab: Phase 3 in Knee and Hip OA</p> <p>Co-primary Endpoints</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>Placebo (n=232)</th> <th>Tanezumab 2.5 mg (n=231)</th> <th>Tanezumab 2.5/5 mg (n=233)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>WOMAC Pain</td> <td>7.3</td> <td>7.1</td> <td>7.3</td> </tr> <tr> <td>WOMAC Physical Function</td> <td>7.4</td> <td>7.2</td> <td>7.4</td> </tr> <tr> <td>PGA of OA</td> <td>3.5</td> <td>3.4</td> <td>3.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Mean Change from Baseline (SE)</p> <p>Legend: Placebo (n=232), Tanezumab 2.5 mg (n=231), Tanezumab 2.5/5 mg (n=233)</p> <p>* P < .05; ** P < .01; *** P < .001 vs placebo, ITT, multiple imputation. Image reprinted for educational purposes only. Schreiber T et al. JGIM. 2019;32:27-40.</p>	Endpoint	Placebo (n=232)	Tanezumab 2.5 mg (n=231)	Tanezumab 2.5/5 mg (n=233)	WOMAC Pain	7.3	7.1	7.3	WOMAC Physical Function	7.4	7.2	7.4	PGA of OA	3.5	3.4	3.5	<p>Zudem wurden die Ergebnisse zweier großer Phase-III-Studien veröffentlicht. Dies ist eine dieser Phase-III-Studien. Wir sehen, dass die Anforderungen in diesen Studien gestiegen sind. So haben wir jetzt co-primäre Endpunkte aus Schmerz, Funktion und globaler Einschätzung der Arthrose durch den Patienten. In diesen Studien wurde Tanezumab mit 2,5 mg subkutan injiziert. Das erfolgte über 16 Wochen zweimal, mit 2,5 mg bei der ersten Injektion und steigend auf 5 mg nach acht Wochen.</p> <p>Für beide Dosierungen sind nach 16 Wochen statistisch signifikante Vorteile von Tanezumab erkennbar. Das ist ein guter Beleg dafür, dass das subkutane Arzneimittel positiven Nutzen im Hinblick auf Schmerzen, Funktion und globale Einschätzung erzielt.</p>
Endpoint	Placebo (n=232)	Tanezumab 2.5 mg (n=231)	Tanezumab 2.5/5 mg (n=233)															
WOMAC Pain	7.3	7.1	7.3															
WOMAC Physical Function	7.4	7.2	7.4															
PGA of OA	3.5	3.4	3.5															
30	<p>Tanezumab: Phase 3 in Knee and Hip OA (cont)</p> <p>Co-primary Endpoints</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>Placebo (n=282)</th> <th>Tanezumab 2.5 mg (n=283)</th> <th>Tanezumab 5 mg (n=284)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>WOMAC Pain</td> <td>6.59</td> <td>6.7</td> <td>6.6</td> </tr> <tr> <td>WOMAC Physical Function</td> <td>6.67</td> <td>6.77</td> <td>6.76</td> </tr> <tr> <td>PGA of OA</td> <td>3.55</td> <td>3.61</td> <td>3.56</td> </tr> </tbody> </table> <p>LSM (SE) Change From Baseline</p> <p>Legend: Placebo (n=282), Tanezumab 2.5 mg (n=283), Tanezumab 5 mg (n=284)</p> <p>* P < .01; ** P < .001 vs placebo, ITT, multiple imputation. Image reprinted for educational purposes only. Bernheim F et al. Ann Rheum Dis. 2020;79:800-810.</p>	Endpoint	Placebo (n=282)	Tanezumab 2.5 mg (n=283)	Tanezumab 5 mg (n=284)	WOMAC Pain	6.59	6.7	6.6	WOMAC Physical Function	6.67	6.77	6.76	PGA of OA	3.55	3.61	3.56	<p>Dies war die zweite kürzlich veröffentlichte Phase-III-Studie. Wir sehen erneut Tanezumab im Vergleich zu Placebo. Tanezumab wurde in drei Gaben zu 2,5 mg oder drei Gaben zu 5 mg verabreicht. Erneut ergibt sich ein statistisch signifikanter Nutzen für Schmerz und Funktion, obwohl Tanezumab 2,5 mg den globalen Nutzen für den Patienten nicht erreichte – Tanezumab 5 mg hingegen schon. Also sieht es aus, als wären hinsichtlich der Schmerzlinderung--</p>
Endpoint	Placebo (n=282)	Tanezumab 2.5 mg (n=283)	Tanezumab 5 mg (n=284)															
WOMAC Pain	6.59	6.7	6.6															
WOMAC Physical Function	6.67	6.77	6.76															
PGA of OA	3.55	3.61	3.56															

<p>31</p>	<p>The Efficacy, Tolerability, and Joint Safety of Fasinumab in Osteoarthritis Pain: A Phase IIb/III Trial</p>  <p><small>Image reprinted for educational purposes only. Davis P, et al. Arthritis Rheumatol. 2018;71(12):1824-1834.</small></p>	<p>--mit monoklonalen Antikörpern gegen den Nervenwachstumsfaktor bald Arzneimittel möglich. Und es gibt andere derartige monoklonale Antikörper. Dies ist Fasinumab, ein monoklonaler IgG4-Antikörper gegen den Nervenwachstumsfaktor. Dies war eine Phase-IIb-Studie. Hier sehen Sie die Dosissteigerungsstudie. Erneut gibt es statistisch signifikanten Nutzen durch Fasinumab, obwohl es vielleicht kein klares, definitives Dosisansprechen über alle Dosierungen hinweg gibt. Dies ist also eine Arzneimittelklasse, die zumindest in kurzen Studien für die Schmerzlinderung sehr vielversprechend aussieht</p>
<p>32</p>	<p>Tanezumab: Rapid Progression of OA</p> <p>Time to Event Analysis of Rapid Progression of OA (Older Phase 3 Program)</p>  <p><small>ADC, non-intervent anti-inflammatory drug. Image reprinted for educational purposes only. Hochberg MC et al. Arthritis Rheumatol. 2016;68:382-391.</small></p>	<p>Allerdings dürfen wir das potenzielle Problem der so genannten rasch fortschreitenden Arthrose nicht ignorieren. Und diese Daten aus früheren, vor einigen Jahren veröffentlichten Tanezumab-Studien zeigen, dass es im Zeitverlauf ein Dosisansprechen auf Tanezumab zu geben scheint. Dies scheint zudem mit der begleitenden Anwendung von Entzündungshemmern verknüpft zu sein. Deren dauerhafte Anwendung wäre angesichts dieser Daten sicherlich nicht empfehlenswert.</p> <p>Ich denke, wir müssen noch viel über schnell fortschreitende Arthrose lernen, da es zwei Typen zu geben scheint. Es gibt offenbar einen Typ 1 mit fortschreitender Gelenkspaltverengung und einen Typ 2, der seltener ist und eine stärker schädigende Gelenkrankheit zu sein scheint. Also haben wir noch sehr viel mehr über die mögliche Toxizität dieser Arzneimittel zu lernen, bevor diese zugelassen werden.</p>
<p>33</p>	<p>TRPV1 Modulation: CNTX-4975 Phase 2 RCT</p>  <p><small>ADC, area under the curve; LSMD, LSM difference; OA1, pain with walking on a flat surface. Image reprinted for educational purposes only. Stevens SR et al. Arthritis Rheumatol. 2019;71:1524-1533.</small></p>	<p>Zu den weiteren Möglichkeiten bei den Nerven gehört der TRPV1-Modulator. Der volle Name von TRPV1 ist lang, er ist jedoch am besten als Capsaicin-Rezeptor bekannt. Die Verabreichung erfolgt als intraartikuläre Injektion. Hier sehen Sie, dass sich nach einer Injektion in einer Phase-II-Studie in Woche 12 und erhalten bis Woche 24 eine signifikante Reduzierung des WOMAC-Schmerzes ergab. Dies ist der Score für die erste WOMAC-Frage hier. Erneut zeigt sich, dass die Modulation der Nozizeption der peripheren Schmerzen positive Ergebnisse zeitigen kann. Wir</p>

Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies
Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

		warten derzeit auf die Phase-III-Daten für dieses Arzneimittel.
34		
35		<p>Wenn wir alles zusammennehmen, haben wir nur begrenzte medikamentöse Schmerztherapien für Arthrose in Aussicht. Aber einige sehen vielversprechend aus, vielleicht insbesondere die auf die Nerven-Signalwege abzielenden. Ich denke, wir müssen bei der Verallgemeinerung dieser Präparate für Arthrose von Hüfte, Knie und Handgelenk vorsichtig sein, da diese Erkrankungen unterschiedlich verlaufen und vermutlich unterschiedlich behandelt werden müssen.</p> <p>Im letzten Jahrzehnt haben wir viel darüber gelernt, welche Patienten für Studien geeignet sind. Ausgeschlossen werden sollten Patienten mit breit ausstrahlendem Schmerz, da Signale schwer erkennbar sind. Und wir lernen mehr sowohl über Symptome als auch Struktur. In der Zwischenzeit ist es – wie auch meine Vorredner bei diesem Symposium gesagt haben – wichtig, sich auf die Dinge zu konzentrieren, die den Patienten helfen, u. a. die Stärkung der Muskeln, was allen bei der Linderung der Gelenkschmerzen hilft.</p>
36		Und damit bin ich am Ende angelangt. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit heute.