

Rheuma

MANAGEMENT

**AUFBRUCH:
NIEDERLASSUNG,
DIGITALES UND MEHR**



**BERUFSVERBAND
DEUTSCHER
RHEUMATOLOGEN E.V.**

MITTEILUNGSORGAN DES BDRH | AUSGABE JAN/FEB 2025

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

NÄCHSTE AUSGABE

Vorschau



Rheuma Update 2025

Wichtige Studien und neue Erkenntnisse aus der Rheumatologie werden wieder auf dem Rheuma Update in Mainz präsentiert



Medizinrecht für Rheumatologen

Die Patientenaufklärung rechtssicher gestalten

Impressum

VERLAG:

WORTREICH

Gesellschaft für individuelle Kommunikation mbH
Barfüßerstr. 12, 65549 Limburg
Tel. 06431/59096-0, Fax 06431/59096-11
info@wortreich-gik.de, www.wortreich-gik.de

CHEFREDAKTION:

Dr. Michael Lohmann, lohmann@wortreich-gik.de

REDAKTION:

Dr. Ine Schmale, schmale@wortreich-gik.de
Dr. Klaus Steffen, info@wortreich-gik.de

HERAUSGEBER:

Dr. Silke Zinke, Prof. Dr. Eugen Feist
Dr. Edmund Edelmann, Sigurd Rudeloff

GRAFIK: Inken Esin, www.coast-design.de

DRUCK: AWG Druck, Runkel

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT: Prof. Dr. Marina Backhaus, Berlin · Prof. Dr. Jürgen Braun, Herne · RA Christian Koller, München · Prof. Dr. Peter Herzer, München · Dr. Ulrich von Hinüber, Hildesheim · Prof. Dr. Herbert Kellner, München · Prof. Dr. Klaus Krüger, München · Prof. Dr. Benedikt Ostendorf, Düsseldorf · Prof. Dr. Denis Poddubnyy, Berlin/Toronto · Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops, München · Prof. Dr. Joachim Sieper, Berlin · Prof. Dr. Christof Specker, Essen · Prof. Dr. Günter Neubauer, München · Dr. Martin Welcker, Planegg

BEIRAT DES BDRH: Prof. Dr. Diana Ernst, Hannover · Prof. Dr. Christoph Fiehn, Baden-Baden · Sonja Froschauer, Grünwald · Dr. Marius Hoepfner, Hildesheim · Dr. Kirsten Karberg, Berlin · Dr. Michael Rühlmann, Göttingen · Dr. Florian Schuch, Erlangen · Dr. Jochen Veigel, Hamburg

JAHRGANG 17 · 1-2025

ISSN 1868-6044

INTERNET: www.rheumamanagement-online.de

JAHRESABONNEMENTPREIS:

€ 69,00 inkl. MwSt. und Versand

Die als Report gekennzeichneten Beiträge stellen nicht die Meinung der Redaktion, sondern der betreffenden Auftraggeber dar, die für den Inhalt verantwortlich zeichnen. Die Zeitschrift und alle darin enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Ausnahme der gesetzlich zugelassenen Fälle ist eine Verwertung ohne Einwilligung des Verlages strafbar. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingesandte Manuskripte und Fotos. Weder Herausgeber noch Verlag haften für Inhalte, Informationen sowie die Richtigkeit der Aktenzeichen, die verlagsseitig mit aller Sorgfalt wiedergegeben wurden.

BILDQUELLEN: Titelseite – Illustration ©Martin Fengel, S. 3 u. – ©Monkey Business/Fotolia S. 18, 25 – ©AdobeStock, S. 48 – ©Shutterstock

FREIE JOURNALISTEN: Dr. Anne Benckendorf (AB)

Bis auf Weiteres wird in allen Texten entsprechend den aktuell gültigen Rechtschreibregeln das generische Maskulinum angewendet. Dies dient angesichts der in medizinischen Texten ohnehin zahlreichen Sonderzeichen auch der besseren Lesbarkeit. Die weiblichen oder non-binären Leser:innen mögen uns dies nachsehen.



**BERUFSVERBAND
DEUTSCHER
RHEUMATOLOGEN E.V.**



HIER STEHT EINE ANZEIGE.

EDITORIAL

Unsere Ziele in 2025: Den Nachwuchs unterstützen, die Digitalisierung voranbringen

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit der ersten Ausgabe der Rheuma Management im Jahr 2025 soll es auch einen kleinen „Sneak Preview“ auf die Themen und Angebote des BDRh geben, die in den nächsten Monaten geplant sind.

Die Förderung des rheumatologischen Nachwuchses in der Niederlassung bleibt für uns ein wichtiges und dringliches Zukunftsthema. Dazu hatten wir im vergangenen Jahr Interviews mit Rheumatologinnen und Rheumatologen geführt, die sich kürzlich niedergelassen hatten, um deren Unterstützungsbedarf besser zu verstehen. Viele gaben an, sie hätten sich eine Art Leitfaden gewünscht, der alle Themen rund um diesen wichtigen Schritt beleuchtet. Eine sehr gute Anregung, fanden wir, die wir jetzt gerade Realität werden lassen: pünktlich zum BDRh-Kongress am 25./26. April 2025 möchten wir den BDRh-Leitfaden Niederlassung vorstellen!

Apropos Kongress: Auch dazu haben wir uns viele Gedanken gemacht. Im Programm haben wir einerseits thematische Schwerpunkte für den rheumatologischen Nachwuchs gesetzt, andererseits aber auch Sessions eingeplant, die Unterstützung bei der Praxisführung bieten sollen – von Personalgewinnung und -bindung über die Gestaltung von Arbeitsverträgen bis hin zum Finanzcontrolling. Wir hoffen, dass das bunte Programm viele Kolleginnen und Kollegen motiviert, Ende April in Berlin dabei zu sein.

Auch die Digitalisierung wird den BDRh im Jahr 2025 weiter begleiten. In RheDAT wollen wir wichtige Neuerungen umsetzen, z. B. eine Neustrukturierung der Medikationserfassung. In insgesamt vier Veranstaltungen in München, Berlin, Hannover und Köln möchten wir dezentral über die Digitalanwendungen des BDRh informieren und Gelegenheit für Fragen und Austausch geben.



Dr. Silke Zinke

Die Auswertung der 2024 begonnenen Befragung im Rahmen des „Versorgungsatlas Rheumatologie“ hat bereits begonnen und wir werden in diesem Jahr Ergebnisse präsentieren können. Unser Dank richtet sich an alle Einrichtungen, die sich an der Befragung oder den flankierenden Interviews beteiligt haben.

Ein spannendes Jahr liegt vor uns und dieses Editorial bietet nicht genug Platz für alle unsere Vorhaben. Aber über unseren Newsletter, unsere Social Media-Accounts und nicht zuletzt in den Ausgaben der Rheuma Management werden wir Sie über die Aktivitäten auf dem Laufenden halten. Bleiben Sie dran!

Ihnen wünschen wir ein erfolgreiches Jahr 2025! Bis bald in Berlin auf unserem Kongress. ○

Ihre Silke Zinke

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

Inhalt

- 05 EDITORIAL
Unsere Ziele in 2025: Den Nachwuchs unterstützen, die Digitalisierung voranbringen
Dr. Silke Zinke

MITTEILUNGEN DES BDRH

- 10 EINLADUNG ZUR ORDENTLICHEN MITGLIEDERVERSAMMLUNG AM 26. APRIL 2025
- 12 BDRH-KONGRESS
Programm und Informationen
- 16 „RHEDAT & CO. ON THE ROAD“
Lokale Informationsveranstaltungen zur Rheuma-IT
- 18 ZUKUNFT DES DEUTSCHEN GESUNDHEITSSYSTEMS
Prognosen sind schwierig, besonders wenn sie die Zukunft betreffen ...
Prof. Dr. Wolfgang Merk
- 20 ZENTRALINSTITUT FÜR DIE KASSENÄRZTLICHE VERSORGUNG
Erhebliche Diskrepanzen in der Bewertung von Praxisverwaltungssystemen
- 26 BILDGEBENDE DIAGNOSTIK
Tophöse Gicht seltene Manifestation bei Frauen
Prof. Dr. Herbert Kellner
- 29 ENTZÜNDLICHE ARTHRITIDEN
EULAR-Leitplanken zum Einsatz von b/tsDMARDs bei Krebsanamnese
- 47 IMMUNGLOBULIN G4-ASSOZIIERTE ERKRANKUNG
Inebilizumab überzeugt in Phase-III-Studie MITIGATE



HIER STEHT EINE ANZEIGE.

Inhalt

ACR CONVERGENCE IN WASHINGTON

- 50** RHEUMATOIDE ARTHRITIS
Praxisrelevante Neuigkeiten vom ACR 2024
Prof. Dr. Klaus Krüger
- 54** AXIALE SPONDYLOARTHRITIS UND
PSORIASIS-ARTHRITIS
ACR Convergence 2024: Neuigkeiten aus
Washington
Prof. Dr. Denis Poddubnyy
- 57** BILDGEBUNG IN DER RHEUMATOLOGIE
Aktuelle Studien vom ACR-Kongress 2024
Prof. Dr. Herbert Kellner
- 58** SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES
Neue Erkenntnisse vom ACR-Kongress 2024
Prof. Dr. Christof Specker
- 62** VASKULITIDEN
Neue Erkenntnisse aus Therapiestudien
gewonnen

INDUSTRIE-BERICHTE

- 65** AXIALE SPONDYLOARTHRITIS
Therapieentscheidungen vereinfachen:
Mit Ixekizumab CRP-unabhängig behandeln
- 68** CHRONISCH-ENTZÜNDLICHE
ERKRANKUNGEN
Interdisziplinäre Betrachtung als Schlüssel für
bessere Ergebnisse
- 72** RHEUMATOIDE ARTHRITIS
Aktuelle Real-World-Analyse: Mit Baricitinib auch
in Monotherapie anhaltend in Remission



75

MARKTPLATZ

Praxisabgabe/Stellenangebote



RÜCKBLICK AUF ACR CONVERGENCE 2024



ACR 2024: CAR-T-ZELLEN BEI SLE UND ANDEREN KOLLAGENOSEN

Einladung zur ordentlichen Mitgliederversammlung am 26. April 2025

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

im Namen des BDRh-Bundesvorstands laden wir Sie anlässlich des 20. Jahreskongresses des Berufsverband Deutscher Rheumatologen e.V. herzlich zur

ORDENTLICHEN MITGLIEDERVERSAMMLUNG DES BDRH

**am Samstag, 26. April 2025
von 8:00 bis 9:00 Uhr**

im Seminaris CampusHotel, Takustr. 39, 14195 Berlin-Dahlem
im Raum Domus Variabilis

ein. Nachfolgend finden Sie die vorläufige Tagesordnung.

Bei Fragen wenden Sie sich gerne an unsere Geschäftsführerin Sonja Froschauer. Ich sowie der gesamte Bundesvorstand würden uns freuen, Sie in Berlin anlässlich unseres Jubiläumskongresses persönlich zu treffen.

Mit besten Grüßen

Dr. Silke Zinke

1. Vorsitzende des Vorstands

VORLÄUFIGE AGENDA

- TOP 1** Bericht des Vorstandes zu aktuellen Themen und Projekten
- TOP 2** Sachstand: Neufassung GOÄ
- TOP 3** Neufassung der Beitragsordnung
- TOP 4** Verschiedenes

Wir vergeben 10 Reisestipendien für den BDRh-Kongress!

Bist du Weiterbildungsassistent/in und möchtest gerne am BDRh-Kongress teilnehmen?
Jetzt schnell anmelden und Reisestipendium bis zu 400 € erhalten!

Weitere Infos unter <http://www.bdrh.de/veranstaltungen>

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

„RheDAT & Co. on the Road“ – Lokale Informationsveranstaltungen zur Rheuma-IT

Unsere lokalen Informationsveranstaltungen bieten Ihnen die Möglichkeit, die rheumatologische IT-Plattform RheDAT und weitere zentrale Komponenten der Rheuma-IT kennenzulernen – praxisorientiert und ohne weite Anreise.

WAS ERWARTET SIE?

Hands-on-Präsentationen und Testen der Rheuma-IT-Komponenten:

- **RheDAT:** die zentralen Dokumentationslösung
- **RheCORD:** Patientenberichtete Parameter einfach erfassen
- **Helmsauer Care Manager:** Abrechnung leicht gemacht
- **DiRHIS:** Patientenmaterialien versenden
- **Weitere Softwareanbindungen:** Offene Schnittstellen für Ihre IT-Landschaft

Plus: Wertvolle Einblicke und Gelegenheit zum Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen und Tipps zum Einsatz in Ihrem Versorgungsalltag.

FÜR WEN IST DIE VERANSTALTUNG GEDACHT?

Rheumatolog:innen, Medizinische Fachangestellte, Study Nurses und IT-Verantwortliche in Praxen und Kliniken – ob Neueinsteiger:innen oder Nutzer:innen, die ihre Kenntnisse vertiefen und die effiziente Nutzung der Plattform im Alltag weiter ausbauen wollen – hier finden alle wertvolle Einblicke und Gelegenheit zum Austausch.

TERMINE UND ANMELDUNG



07. Mai 2025

15.00 bis 17:30 Uhr

München, Tagungszentrum
Kolpinghaus



21. Mai 2025

15.00 bis 17:30 Uhr

Köln, Startplatz Köln



18. Juni 2025

14.30 bis 17:00 Uhr

Berlin, Hotel Aquino

Melden Sie sich direkt über die QR-Codes zur jeweiligen Veranstaltung an oder finden Sie mehr Informationen und die Anmeldelinks unter www.bdrh-service.de/veranstaltungen.

Bei Fragen melden Sie sich gerne unter: kontakt@bdrh-service.de

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

ZUKUNFT DES DEUTSCHEN GESUNDHEITSSYSTEMS

Prognosen sind schwierig, besonders wenn sie die Zukunft betreffen ...

Das Sachverständigeninstitut Prof. Dr. Wolfgang Merk wurde 1999 in München gegründet. Seither wurden weit über 2.000 Gutachten zu einer Vielzahl von wirtschaftlichen Fragestellungen im Gesundheitswesen erstellt. Es ist für private Auftraggeber, Gerichte sowie für Institutionen und Verbände in der Gesundheitswirtschaft tätig. Mit Prof. Merk besprachen wir vor der anstehenden Bundestagswahl die (eher düsteren) Aussichten des deutschen Gesundheitssystems.

Herr Prof. Merk, es hieß mal die Renten sind sicher. Wie sicher ist unser Gesundheitssystem?

Dass die Renten sicher seien, ist natürlich grober Unfug, wenn man sich die Konstruktion unseres Rentensystems anschaut. Konrad Adenauer ging 1957, als die Rentenreform beschlossen wurde, von einer Fehlprognose aus: „Kinder bekommen die Leute immer.“ Das passt zum Umlageverfahren, zu unserer heutigen Geburtenrate und zur vorherrschenden Alterspyramide leider nicht.

Die (solidarische) Finanzierung des Gesundheitssystems wird in den nächsten Jahren überdacht werden müssen. Die GKV funktioniert dann gut, wenn die Wirtschaft in ausreichendem Maße wächst. Tut sie das nicht, werden diese Effekte viel stärker spürbar: Arbeitgeberbeiträge verteuern den Faktor Arbeit, die Arbeitnehmerbeiträge vermindern den Konsum. Und für die deutsche Wirtschaft sehe ich - nicht zuletzt aufgrund der dysfunktionalen Wirtschafts- und Energiepolitik der letzten Jahre - ziemlich schwarz. Es wird vermutlich noch viel schneller weiter den Bach runter gehen, nicht rauf.

Welche Trends zeichnen sich ab?

Ich gehe davon aus, dass wir drei große Trends erleben werden: 1. Das solidarische System wird zusammenschmelzen und die finanzielle Eigenverantwortung wird deutlich zunehmen. 2. Die Leistungserbringer werden nicht mehr primär nach der erbrachten Leistung ver-

gütet, sondern nach dem medizinisch messbaren Erfolg, den ihre Leistung bewirkt. 3. Aktuell vorhandene Unternehmen (Praxen, Kliniken, MVZ) werden sich aufgrund von neuen Technologien (IT, KI, Fortschritte bei Diagnose und Therapie, Robotik, Gentechnologie etc.) sehr schnell wandeln. Wenn das Thema näher interessiert: Beim nächsten MedMaxx-Forum am 3. April 2025 in Ulm werde ich einen kleinen Vortrag über die Zukunft der Medizin halten. Aber seit Karl Valentin wissen wir ja: „Prognosen sind schwierig, besonders wenn sie die Zukunft betreffen.“

Was erwarten Sie nach der Bundestagswahl?

Dilemmata aus denen die Politik nicht rauskommt, dies wird im amerikanischen Sprachraum oft als Catch-22-Situation bezeichnet. Erwarten? Nicht viel. Hoffen? Dass Politik sich wieder rational gestaltet und nicht ideologisch verblendet. Beim MedMaxx-Forum wird mein Kollege Prof. Beivers zum Thema Gesundheitspolitik nach der Wahl referieren. Der kennt sich viel besser aus als ich.

Lohnt heute noch ein Gang in die Niederlassung?

Was für eine Frage. Natürlich! Mehr denn je. Die Ambulantisierung wird fortschreiten, und immer mehr Kliniken sind von



Prof. Dr. Wolfgang Merk

der Schließung bedroht. Man hat in der Niederlassung ein sehr ordentliches Einkommen, ist sein eigener Chef und darf über sich selbst bestimmen. Natürlich hat man auch Ärger, aber die Vorteile überwiegen bei weitem. ○

Herr Prof. Merk, haben Sie vielen Dank für das Gespräch.

Prof. Dr. Wolfgang Merk

Diplom-Ökonom

öffentlich bestellter und vereidigter

Sachverständiger zur Bewertung

von Unternehmen und Praxen im

Gesundheitswesen (IHK München)

Sachverständigeninstitut Prof. Merk

Hirschstr. 9, 89073 Ulm

Informieren Sie sich auf dem MedMaxx-Forum in Ulm über aktuelle Trends und Entwicklungen im Gesundheitswesen: <https://online.medmaxx.de/forum/>. Wenn Sie den Code „Rheuma“ bei der Anmeldung angeben, erhalten Sie einen 10%igen Rabatt auf die Teilnahmegebühr.

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

ZENTRALINSTITUT FÜR DIE KASSENÄRZTLICHE VERSORGUNG

Erhebliche Diskrepanzen in der Bewertung von Praxisverwaltungssystemen

Für die im Einsatz befindlichen Praxisverwaltungssysteme (PVS) zeigen sich deutliche Unterschiede bezüglich der Zufriedenheit und Benutzerfreundlichkeit sowie der Wechselbereitschaft auf ein anderes PVS, wie eine kürzlich veröffentlichte Umfrage des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (Zi) und Berliner Charité unter Ärztinnen und Ärzten, Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten sowie angestelltem Personal in der vertragsärztlichen Versorgung ergab.



In dem bundesweiten querschnittlichen Online-Survey wurden anhand von 10.245 Bewertungen geprüft. Die Befragung fand im März/April 2024 statt und wurde von den Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) sowie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) beworben.

Der größte Anteil der Befragten waren niedergelassene Ärzte (64,3 %). Die Erfassung der Benutzerfreundlichkeit von PVS wurde mithilfe der „System Usability Scale“ (SUS) bewertet, die Zufriedenheit mit dem „Net Promoter Score“ (NPS). Die Ergebnisse umfassen 88 PVS (im Januar 2024 waren in Deutschland 126 verschiedene PVS zugelassen) mit bis zu 1.028 Bewertungen. Für PVS-Vergleichsanalysen wurden 39 PVS mit ≥ 20 Bewertungen berücksichtigt. In Regressionsanalysen wurden SUS bzw. NPS sowie die Bereitschaft zum PVS-Wechsel durch persönliche, praxisbezogene Faktoren sowie PVS-Probleme vorhergesagt. Die Nutzerzufriedenheit wurde in einer Regressionsanalyse über die Benutzerfreundlichkeit, einen ggf. vorangegangenen PVS-Wechsel sowie die Information, ob zu einem PVS mit im Durchschnitt höher oder niedriger bewerteter „Usability“ gewechselt wurde, vorhergesagt.

Die wichtigsten Ergebnisse im Überblick

Im Ergebnis gaben 43,5 % der Befragten an, dass es mehrmals pro Woche oder täglich zu Fehlern im PVS kommt. Am häufigsten waren Probleme beim Verbindungsaufbau mit dem Konnektor (62,4 %), gefolgt von der Nutzung von Funktionalitäten der Telematikinfrastruktur (56,1 %) und Fehlermeldungen nach Updates des PVS (54,7 %). Am besten bewertet wurden in puncto Benutzerfreundlichkeit und Zufriedenheit die PVS „tomedo“ (Zollsoft), „PegaMed“ (PEGA Elektronik) und „T2med“ (T2med), am schlechtesten „TURBOMED“ (CGM), „QMED.PRAXIS“ (Schwerdtner Medizin-Software) und „CGM M1 PRO“ (CGM). Die größte Wechselbereitschaft gab es bei „KiWi – KIND“ (KIND) (88,9 %), „QMED.PRAXIS“ und „TURBOMED“ (je 72 %), die geringste bei „tomedo“ (4,6 %), „T2med“ (5,5 %) und „FIDUS“ (FIDUS Software Entwicklung) (6,5 %), obwohl bei letzterem die Zufriedenheit und Benutzerfreundlichkeit deutlich niedriger lag als bei den beiden anderen PVS. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass die Befragung kurz nach der von Störungen begleiteten Einführung des E-Rezepts stattfand, was die Bewertungen negativ beeinflusst haben könnte.

Ein weiteres Ergebnis war, dass Frauen mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit eine positive Benutzerfreundlichkeit und geringere PVS-Wechselbereitschaft angaben. Des Weiteren wurde bei angestellten Ärzten und niedergelassenen Psychotherapeuten geringere Zufriedenheits- und Benutzerfreundlichkeits-Werte und deutlich höhere Wechselbereitschaft im Vergleich zu niedergelassenen Ärzten ermittelt. Überdies waren Ärzte sowie das Personal aus der hausärztlichen Versorgung zufriedener als andere Versorgungsebenen mit den PVS-Systemen. Bei der Bewertung der Zufriedenheit spielt auch die ebenfalls abgefragte Dauer der PVS-Nutzung eine Rolle: So fällt diese bei ansteigender Nutzungsdauer bis zu 30 Jahre geringer und die Wechselbereitschaft stärker aus. Ab einer Nutzungsdauer von >30 Jahren kehrte sich dieser Effekt bei der Zufriedenheit und Usability um, bei der Wechselbereitschaft war kein signifikanter Zusammenhang erkennbar. ○

Quelle: GMS Med Inform Biom Epidemiol 2024; 20: Doc13; <https://www.egms.de/static/en/journals/mibe/2024-20/mibe000269.shtml>

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

RHEUMA UND ENERGIESTOFFWECHSEL

Neue Erkenntnisse zu Entzündungsprozessen

Ein Mangel an Sauerstoff und Glukose im Gewebe kann Entzündungsreaktionen fördern, die zum Beispiel bei rheumatoider Arthritis (RA) auftreten, wie eine Gruppe der Universität Leipzig um Prof. Dr. Ulf Wagner, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh), schreibt. In Labortests fanden sich potenziell neue Ansatzpunkte für die Therapie, welche die wichtige Rolle der rheumatologischen und immunologischen Grundlagenforschung unterstreichen.

Bei einem mit Gelenkentzündungen assoziierten Energiemangel sterben Makrophagen nicht sofort ab, stattdessen verstärkt sich durch den Entzug von Sauerstoff und Glukose die Entzündungsreaktion. Auslöser hierfür ist das durch Stress aktivierte NLRP3-Inflammasom, das wiederum für die Aktivierung von Entzündungsreaktionen verantwortlich zeichnet. Die Leipziger Forschenden haben nun untersucht, was passiert, wenn das NLRP3-Inflammasom in den Monozyten durch den Energiemangel aktiviert wird. „Entscheidend ist hier die Rolle des Proteins Rac1. Dieses wird normalerweise durch einen Prozess namens Prenylierung verändert, damit es sich an die

Zellmembran binden und richtig arbeiten kann“, so Wagner. „Bei Sauerstoff- und Zuckermangel wird dieses Protein nicht korrekt verändert und aktiviert dadurch das NLRP3-Inflammasom. Somit verstärkt sich die Entzündungsreaktion.“

Bei medikamentöser Hemmung von Rac1 kam es zur verminderten Freisetzung des Zytokins Interleukin-1 β , was die Entzündungsreaktion abschwächen könnte. Um dieses Ergebnis zu erreichen, wurden im experimentellen Off-Label-Use potenziell wirksame Medikamente getestet. So scheint es, dass das auch bei RA (aber aufgrund relativ geringer Effektivität nur noch selten ein-

gesetzte Azathioprin einen Effekt auf die Prenylierung von Rac1 ausübt.

„Das Ziel muss die Entwicklung besser verträglicher, spezifischer Rac1-Hemmer sein“, erklärt Wagner, der hofft, dass die Forschungsergebnisse langfristig zu neuen Diagnose- und Therapiemöglichkeiten bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen führen. ○

Literatur: Raulien N et al., *Sci Signal* 2024; 17(845): eadd8913

Quelle: Pressemitteilung DGRh, 3. Dezember 2024

POSITIONSPAPIER DER DGRH

Erstmals Kriterien für Weiterbildungsbefugnis definiert

Zu den Aufgaben der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh) gehört unter anderem die Entwicklung und Umsetzung wissenschaftlicher Konzepte der Aus-, Weiter- und Fortbildung im Fachgebiet der Rheumatologie und Klinischen Immunologie. Jetzt wurde erstmals ein umfassendes Positionspapier vorgelegt, das Kriterien für die Erteilung der Weiterbildungsbefugnis zur Facharztkompetenz Innere Medizin und Rheumatologie definiert. Das Paper wurde am 12. Dezember 2024 in der Zeitschrift für Rheumatologie publiziert.

Die von der Kommission Fort- und Weiterbildung entwickelte Handlungsempfehlung orientiert sich an der Musterweiterbildungsordnung (MWBO) 2018 und dem fachlich empfohlenen Weiterbildungsplan (FEWP). Ziel ist eine bundesweit einheitliche, abgestufte, transparente Vergabe der Weiterbildungsbefugnis in der Rheumatologie. Der neue Kriterienkatalog erlaubt eine qualitätsoptimierte Facharztweiterbildung, die zukünftige

Entwicklungen der Rheumatologie berücksichtigt. Die Einteilung in 12-, 24- und 36-monatige Weiterbildungsbefugnisse basiert auf den an der Weiterbildungsstätte vermittelten Kompetenzen. Die Systematik leistet einen wesentlichen Beitrag zur Sicherung der Ausbildungsqualität und zur Bewältigung des Fachkräftemangels in der Rheumatologie. Die Kommission Fort- und Weiterbildung der DGRh begrüßt Anregungen und Kom-

mentare zur Weiterentwicklung des Kriterienkatalogs. ○

Zum Positionspapier: <https://www.springermedizin.de/rheumatologie/orthopaedische-rheumatologie/kriterien-fuer-die-weiterbildungsbefugnis-zur-facharztkompetenz-/50351350>

Quelle: Mitteilung der DGRh, 17. Dezember 2024

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

BUNDESEINHEITLICHER MEDIKATIONSPLAN

Schwachstelle begünstigt Methotrexat-Überdosierung

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh) macht auf eine mögliche Fehldosierung von Methotrexat (MTX) aufmerksam. Die entdeckte fehlerhaft ausgespielte MTX-Dosis hat das Potenzial, die Patientensicherheit zu gefährden. Ursache scheint die automatisierte Datenverarbeitung der Dosis im Bundeseinheitlichen Medikationsplan (BMP) zu sein.

Ein aktueller Vorfall mit tödlichem Ausgang zeigte, dass beim Einlesen von QR-Codes aus dem BMP die korrekte, 1x wöchentliche Dosierung von MTX in einigen Systemen fälschlich als 1x täglich angezeigt wird. Dies birgt ein hohes Risiko für Überdosierungen mit schweren, potenziell tödlichen Folgen. Die fehlerhafte Ausgabe wurde in verschiedenen Krankenhaus- und Praxissoftwaresystemen identifiziert. Sie scheint auf eine grundlegende Schwäche des BMP zurückzuführen zu sein. Besonders anfällig für diesen Fehler sind intersektionelle Schnittstellen z. B. zwischen ambulanter Medizin und Krankenhäusern, Reha-Kliniken oder Alters- und Pflegeheimen. Bis auf weiteres empfiehlt die DGRh allen

Ärzten und dem medizinischen Fachpersonal:

- Die Funktionalität der verwendeten Klinik- oder Praxissoftware sowie die Übertragungsgenauigkeit von Medikationsplänen sorgfältig zu überprüfen.
- Bei der MTX-Verordnung die Dosierungsangaben bis auf Weiteres stets manuell zu kontrollieren.
- Festgestellte Fehler umgehend an das zuständige Softwareunternehmen, das für das Krankenhaus- oder Praxis-Informationssystem (KIS/PVS) verantwortlich ist, zu melden.
- Patienten aktiv über das Problem zu informieren und sie auf die Dringlich-

keit der korrekten MTX-Dosierung (1x wöchentlich) hinzuweisen.

Die DGRh steht bereits mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Meldung des Vorfalls in Kontakt. Bis zur Lösung des Problems bleibt sie in engem Austausch mit Behörden, Fachgremien und Softwareentwicklern. Um sachdienliche Hinweise wird gebeten, per E-Mail an info@dgrh.de, Betreff: MTX Fehldosierung. ○

Quelle: Aktuelle Mitteilung der DGRh, 24. Januar 2025

RHEUMA UND ERWERBSTÄTIGKEIT

Berufliche Teilhabe im Aufwärtstrend

Gute Nachrichten: Seit 2010 steigt die Zahl der Erwerbstätigen mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung. Dies zeigt eine Studie von Carlo Veltri und Kollegen vom Deutschen Rheumaforschungszentrum (DRFZ) in Berlin mit Daten von 16.421 unter 65-jährigen Betroffenen aus der Kerndokumentation. Eine wirksame Behandlung vermeide nicht nur Schmerzen und bleibende Schäden, mit Blick auf Arbeitskraft und Renten sei sie auch von wirtschaftlicher Bedeutung.

In der Studie wurden standardisierte Erwerbstätigenquoten (SER) berechnet und diese um Unterschiede in Alter, Geschlecht, Bundesland und Bildung bereinigt, was recht genaue Vergleiche mit den Bevölkerungsdaten erlaubt. Im Ergebnis steigt die Erwerbstätigkeit von Menschen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, liegt aber noch immer unter dem Durchschnitt der Normalbevölkerung. Im Zeitraum zwischen 2010 bis 2022 ist die Quote der Erwerbstätigkeit über alle untersuchten Diagnosen deutlich gestiegen: Bei rheumatoider Arthritis (RA) von 54 auf 68 %, axialer Spondyloarthritis (axSpA) von 65 auf 73 %, Psoriasis-Arthritis (PsA)

von 58 auf 72 %, systemischem Lupus erythematodes (SLE) von 48 auf 60 %, systemischer Sklerose (SSc) von 47 auf 66 % und ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) von 43 auf 61 %.

Die jährliche krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit verringerte sich – je nach Krankheitsbild – um ein bis elf Tage. Auch die Bezüge von Erwerbsminderungsrenten sanken, außer bei SSc-Patienten. Deutliche Unterschiede zeigten sich zwischen den Geschlechtern: Männer mit PsA oder axSpA sind häufiger erwerbstätig als die davon betroffenen Frauen. Dagegen sind Frauen

mit SLE häufiger erwerbstätig im Vergleich zu betroffenen Männern. Um die durch verbesserte Therapien erreichten Fortschritte umzusetzen ist, wie Prof. Dr. Ulf Wagner, Leipzig, Präsident der DGRh, eine deutschlandweite qualifizierte rheumatologische Versorgung unabdingbar. In ihrem aktuellen Memorandum formuliert die Fachgesellschaft gemeinsam mit dem DRFZ und weiteren Partnern Forderungen, damit dies zukünftig gelingt. ○

Literatur: RMD Open 2025; 11(1): e004980

Quelle: Pressemitteilung der DGRh, 27. Januar 2025

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

BILDGEBENDE DIAGNOSTIK

Tophöse Gicht seltene Manifestation bei Frauen

ANAMNESE: Die 75-jährige Patientin stellte sich zur rheumatologischen Evaluierung vor. Sie berichtet über zunehmende schmerzhafte Auftreibungen an allen Fingerendgelenken seit (soweit erinnerlich) 2-3 Jahren. Bei der Hausärztin seien deutlich erhöhte Entzündungsparameter und eine erhöhte Harnsäure festgestellt worden. Eine Therapie mit Allopurinol 300 mg sei eingeleitet worden.

KLINISCHER BEFUND: 165 cm, 75 kg. Gelenkstatus: Verdickungen, Hautrötung, Überwärmung und z. T. Ablagerungen in den Fingerendgelenken beider Hände (*Abb. 1*).

LABOR: Hb 11,0 g/dl, CRP 31,9 mg/l, BKS 30/h, Leukozyten 10.600/μl, Kreatinin 1,28 mg/dl, Harnsäure 5,1 mg/dl, RF negativ, ANA negativ.

BILDGEBENDE DIAGNOSTIK:

Sonografie und Röntgen (s. u.)

DIAGNOSE: Destruierende, tophöse Arthritis urica

Bei der tophösen Gicht der Frau spielen Bildgebungsverfahren wie Sonografie und Röntgen eine wichtige Rolle, insbesondere bei der Diagnose und Überwachung der Erkrankung.

SONOGRAFIE: Die Sonografie ist ein besonders wertvolles, nicht-invasives Verfahren zur frühen Diagnose der tophösen Gicht. Sie ermöglicht die direkte Visualisierung von Harnsäurekristallen in Gelenken und Weichteilen. Ein charakteristisches Merkmal in der Sonografie ist das Doppelkonturzeichen, bei dem Harnsäurekristalle an den Gelenkoberflächen sichtbar

werden. Dieses Zeichen ist hochspezifisch für Gicht und hilft, sie von anderen entzündlichen Erkrankungen zu unterscheiden. Die Sonografie eignet sich besonders gut für die frühzeitige Erkennung von Harnsäureablagerungen, was bei Frauen, die oft später im Leben an Gicht erkranken, von großer Bedeutung ist. Im Einzelfall können kortikale stanzförmige Defekte sonografisch dargestellt werden.

RÖNTGEN: Im Gegensatz zur Sonografie wird das Röntgen hauptsächlich in späteren Stadien der tophösen Gicht eingesetzt, um fortgeschrittene Veränderungen zu dokumentieren. Typische Röntgenbefunde sind Knochenläsionen und Erosionen, die durch die Ablagerung von Harnsäurekristallen verursacht werden. Tophusablagerungen können ebenfalls sichtbar werden, oft als weiße, dichte Areale in den Weichteilen um das Gelenk. Röntgenaufnahmen liefern Informationen über Gelenkschäden und Deformitäten, sind jedoch weniger empfindlich für die frühzeitige Erkennung von Gicht im Vergleich zur Sonografie.

Zusammengefasst: Während die Sonografie die frühzeitige Diagnose der tophösen Gicht ermöglicht und eine präzise Beurteilung von Kristallablagerungen bietet, ist das Röntgen hilfreich, um fortgeschrittene Gelenkschäden und Deformitäten in späten Krankheitsstadien zu dokumentieren. ○

Prof. Dr. med. Herbert Kellner

Facharzt für Innere Medizin, Rheumatologie, Gastroenterologie und Physikalische Medizin
Romanstr. 9, 80639 München



Abb. 1: Tophöse Gicht in praktisch allen Fingerendgelenken

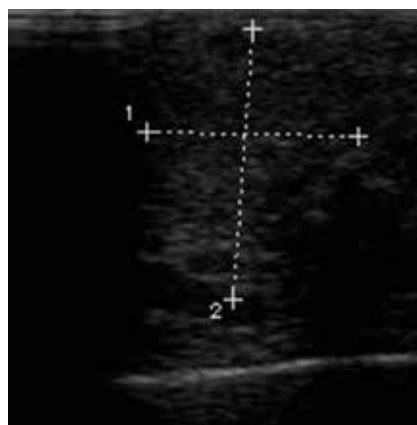


Abb. 2: Gelenksonografie: Längsschnitt über Gichttophus Fingerendglied D4 rechts – umschriebene Struktur mit inhomogener Binnenstruktur – Gichttophus



Abb. 3: Röntgen Hände beidseits DV: Destruierende tophöse Arthritis urica mit osteolytischen Knochenveränderungen und Abbildung von Gichttophi

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

SYSTEMISCHE RHEUMATISCHE AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

Vor allem schwere COVID-19-Erkrankungen erhöhen das Langzeitrisiko

Eine retrospektive Kohortenstudie südkoreanischer Experten um Yeon-Woo Heo, Wonju, mit erweitertem Follow-up nährt die Vermutung, dass nach einer SARS-CoV-2-Infektion mit einem langfristig erhöhten Risiko für systemische rheumatische bzw. entzündlich-rheumatische Autoimmunerkrankungen (SARD/ERE) auszugehen ist.

Verglichen wurde auf Basis des Korea Disease Control and Prevention Agency-COVID-19-National Health Insurance Service (K-COV-N) eine nationale Kohorte von 3,2 Millionen Patienten mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion mit 3,7 Millionen Kontrollen ohne diese Infektion und einem Follow-up über jeweils ≥ 180 Tage (54 % Männer, im Mittel 54 Jahre). Es erfolgte eine Adjustierung auf potenzielle Störfaktoren wie demografische Faktoren, allgemeine Gesundheitsdaten, sozioökonomischer Status und Komorbiditäten. Im Vergleich zu den Kontrollen zeigte sich in der Kohorte mit SARS-CoV-2-Infektion ein erhöhtes Ri-

siko (inzidente Fälle) für Alopecia areata (adjustierte Hazard Ratio, aHR 1,11), Alopecia totalis (aHR 1,24), Vitiligo (aHR 1,11), Morbus Behçet (aHR 1,45), Morbus Crohn (aHR 1,35), Colitis ulcerosa (aHR 1,15), rheumatoide Arthritis (aHR 1,09), systemischen Lupus erythematodes (aHR 1,14), Sjögren-Syndrom (aHR 1,13), ankylosierende Spondylitis (aHR 1,11) und bullöses Pemphigoid (aHR 1,62). Nicht erhöht war unter anderem das Risiko für Psoriasis, systemische Sklerose und Dermato-/Polymyositis.

Variabel beeinflusst wurde das Risiko vom Geschlecht (Frauen vs. Männer)

und Alter ($<$ vs. ≥ 40 Jahre). Besonders hoch war das Risiko bei schwerer COVID-19-Erkrankung mit einer Behandlung auf der Intensivstation, Infektion mit der Delta-Variante von SARS-CoV-2 und keiner Impfung gegen SARS-CoV-2. Ein von den Autoren vorgeschlagenes langfristiges Monitoring von COVID-19-Patienten auf die Entwicklung von SARD oder ERE (vor allem nach schwerer Erkrankung und unter Berücksichtigung des Impfstatus) dürfte in der Praxis aber nur schwer umsetzbar sein. ○

Quelle: *JAMA Dermatol* 2024; 160(12): 1278-1287

Erhöhtes Risiko bei Infertilität von Frauen

Infertile Frauen, die also ≥ 12 Monate bis zur Schwangerschaft benötigten, weisen nach den Daten einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie kanadischer Expertinnen um Hilary K. Brown, Toronto, in den Folgejahren ein höheres Risiko für systemische rheumatische Autoimmunerkrankungen (SARD) – systemischer Lupus erythematodes, systemische Sklerose, Sjögren-Syndrom und entzündliche Myositiden – auf als Frauen ohne solche Probleme. Auf Frauen, die einer Kinderwunschbehandlung unterzogen wurden, traf dies hingegen nicht zu.

Nachdem Frauen, dies zudem in den reproduktiven Jahren, weitaus häufiger von diesen SARD betroffen sind, lag eine Assoziation zwischen SARD und Infertilität nahe, was auch durch die (meisten) Daten epidemiologischer Studien und Beobachtungen in klinischen Studie gestützt wird. Ein Grund könnten negative Effekte der systemischen Entzündung auf die Hypothalamus-Hypophyse-Ovar-Achse sein. Dieser Assoziation wurde in der Datenbank MOMBABY nachgegangen, die 98 % aller Geburten in der Provinz Ontario erfasst. Von 465.078 Frauen, die zwischen 2012 und 2021 ein Kind bekamen, wurden 9,2 % als infertil eingestuft, bei weiteren je 1,4 % wurde aufgrund

dessen eine nicht-invasive (Ovulationsinduktion oder intrauterine Insemination) oder invasive Kinderwunschbehandlung (in-vitro-Fertilisation oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion [IVF/ICSI]) durchgeführt.

Bei jenen 88 % der nachverfolgten fertilen Frauen mit Lebendgeburt kam es nach median 6,5 Jahren nach der Geburt zu 9,3 SARD-Diagnosen pro 10.000 Personenjahre (PJ). Bei den infertilen Frauen ohne Kinderwunschbehandlung betrug die Inzidenz 12,5/10.000 PJ und in den beiden Gruppen mit 10,9/10.000 PJ. Daraus ergab sich für „unfruchtbare“ Frauen mit späterer Lebendgeburt gegenüber

solchen, die ohne Probleme schwanger wurden, ein um 25 % signifikant erhöhtes SARD-Risiko (Hazard Ratio, HR 1,25; 95% KI 1,12-1,40). Keine solche Risikoerhöhung zeigte sich bei Frauen mit nicht-invasiver (HR 1,06; 95% KI 0,79-1,42) und invasiver Kinderwunschtherapie (HR 0,97; 95% KI 0,69-1,36) – der Grund hierfür ist unklar, die Autorinnen vermuten einen „Healthy-Patient“-Effekt. Bei infertilen Frauen sollte jedenfalls daran gedacht werden, dass eine Infertilität ein erster Hinweis für eine spätere SARD sein könnte. ○

Quelle: *Hum Reprod* 2025; 40(1): 157-166

ENTZÜNDLICHE ARTHRITIDEN

EULAR-Leitplanken zum Einsatz von b/tsDMARDs bei Krebsanamnese

Bei Patienten mit entzündlichen Arthritiden und früherer Krebserkrankung stellt sich die Frage nach dem richtigen Vorgehen bei der Verordnung von b/tsDMARDs, um keine neuen Malignitäten zu provozieren. Da es bislang an klaren Empfehlungen zur Nutzen/Risiko-Balance bei der Initiierung oder Re-Initiierung von b/tsDMARDs fehlte, veröffentlichte nun eine 25-köpfige Task Force um Jacques E. Gottenberg, Straßburg (Frankreich), die 2024er EULAR „Points to consider“ zur Thematik.

Basierend auf einem systematischen Literaturreview wurden letztlich fünf „Overarching Principles“ und acht „Points to consider“ (PtCs) zur Initiierung von zielgerichteten Therapien bei Patienten mit einer anamnestischen Krebserkrankung verabschiedet. Im Rahmen der übergreifenden Prinzipien wird festgehalten, dass die PtCs durch EULAR-Empfehlungen zum Management entzündlicher Arthritiden (z. B. der rheumatoiden Arthritis) untermauert werden. Bei Patienten mit anamnestischer Krebserkrankung kann es sowohl zum Neuauftreten eines Tumors oder einem Rezidiv des vormaligen Tumors kommen. Es wird dazu aufgefordert, das individuelle Risiko für eine erneute Krebserkrankung auf Basis der Charakteristika des Patienten, des Tumors und der zugrunde liegenden entzündlichen Arthritis zu bewerten und die Therapie mit dem Ziel eines bestmöglichen Outcomes auf der Grundlage einer „shared decision“ zwischen Rheumatologen und Patienten festzulegen.

Spezifische Empfehlungen zum Therapiemanagement

Die spezifischen Empfehlungen beinhalten die Forderung nach einer konsequenten Therapie der jeweiligen entzündlichen Arthritis bei Patienten mit Krebs in der Vorgeschichte, um das potenziell assoziierte Risiko für Malignitäten zu minimieren und das Komplikationsrisiko zwischen einer zu geringen Reduktion der entzündlichen Aktivität und den mit zielgerichteten Therapien assoziierten Risiken sorgfältig abzuwägen, hierzu sollte auch die Expertise von Onkologen bzw. Hämatologen in einem gemeinsamen Management herangezogen werden.

Es wird von den Experten vorgeschlagen, ohne Verzögerung eine geeignete zielgerichtete Therapie der entzündlichen Arthritis bei Patienten mit Remission ihrer Tumorerkrankung zu initiieren. Januskinase (JAK)-Inhibitoren und Abatacept sollen nur mit großer Vorsicht und bei Fehlen therapeutischer Alternativen eingesetzt werden; dies basierend zum einen auf dem relativen, signifikanten Anstieg der Krebsinzidenz bei Patienten ohne Tumoranamnese, aber Vorliegen weiteren Risikofaktoren, unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF α -Inhibitoren in der randomisierten, kontrollierten ORAL Surveillance-Studie sowie zum anderen eines – wenn auch – geringfügigen Anstiegs des Krebsrisikos unter Abatacept im Vergleich zu anderen bDMARDs in einigen Beobachtungsstudien.



Ist bei Patienten mit soliden Tumoren in der Anamnese (Melanome außen vorlassend) eine antirheumatische Therapie indiziert, können TNF α -Inhibitoren bevorzugt gegenüber anderen DMARDs eingesetzt werden (auch in Ermangelung an Studien zu anderen bDMARDs wie z. B. Rituximab oder Tocilizumab), bei Patienten mit Lymphomen in der Vorgeschichte können hingegen B-Zell-depletierende Therapien gegenüber anderen DMARDs präferiert werden (damit ist gegenwärtig primär Rituximab gemeint).

Ist der Tumor nicht in Remission, bedarf es einer gemeinsamen Entscheidung zwischen Patient, Onkologen und Rheumatologen. Generell fehlt es noch an Daten zu spezifischen Tumoren (v. a. Melanomen), b/tsDMARDs jenseits von TNF α -Inhibitoren (z. B. Interleukin [IL]-12/23-, IL-23-, IL-17-, IL-6-Rezeptor-Inhibitoren, Abatacept, B-Zell-depletierende Therapien, Belimumab, JAK-Inhibitoren) und entzündliche Arthritiden jenseits der rheumatoiden Arthritis.

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Röntgen bei klinisch suspekter Arthralgie unnötig

Bei rheumatoider Arthritis (RA) werden jenseits der Diagnostik mittels Ultraschall konventionelle Röntgenaufnahmen der Hände und Füße angefertigt, um strukturelle Schäden abzubilden. Letzteres wird in der klinischen Praxis häufig auch bei symptomatischen „at-risk für RA“-Patienten mit klinisch suspekter Arthralgie (CSA) gemacht, ohne dass es dafür eine klare Rationale gäbe. Eine niederländische Gruppe um Annette H. M. van der Helm-van Mil, Leiden/Rotterdam, untersuchten daher in einer großen Längsschnittstudie die Prävalenz radiografisch darstellbarer Erosionen bei Patienten mit CSA und deren Fortschreiten im zeitlichen Verlauf.

Insgesamt 749 Patienten mit symptomatischer Arthralgie aus der Leiden-Früharthritiskohorte (EAC) wurden über ein Follow-up von zwei Jahren oder bis zur Entwicklung einer entzündlichen Arthritis nachverfolgt. Eine erosive Erkrankung war definiert als Einschätzung des Radiologen oder entsprechend der RA-spezifischen Definition einer Erosion im Lichte der ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für RA aus 2010.

Serielle Röntgenaufnahmen wurden mittels Sharp-van der Heijde-Score Scoring (SHS) bewertet und die radiografische Progression von Erosionen bestimmt. Zusätzlich wurde untersucht, ob eine erosive Erkrankung zu Baseline mit der Entwick-

lung einer entzündlichen Arthritis assoziiert war. Die Analysen wurden überdies nach dem ACPA-Status stratifiziert.

In die Untersuchung flossen 1.497 Röntgenaufnahmen der Hände und Füße der CSA-Patienten ein. Der mediane SHS-Erosions-Score zu Baseline betrug 0 (IQR 0–1). Eine RA-spezifische erosive Erkrankung lag nach Einschätzung der Radiologen bei 1,7 % der Studienteilnehmer vor, bei Heranziehen der ACR/EULAR-Kriterien waren es 2,5 % der Fälle. Kein Patient mit CSA war im Verlauf des Follow-up deutlich progredient mit einem Anstieg um ≥ 5 SHS-Erosionspunkte. Zudem war eine erosive Erkrankung bei CSA-Beginn nicht mit der Ent-

wicklung einer entzündlichen Arthritis assoziiert (Hazard Ratio, HR 0,98; 95% KI 0,40–2,44).

Als Fazit ziehen die Autoren somit, dass bei Beginn der CSA-Symptomatik eine erosive Erkrankung sehr selten ist. Überdies kommt es in der CSA-Phase nur sehr selten zu einer Progression von Erosionen, die darüber hinaus auch nicht prädiktiv für die spätere Entwicklung einer entzündlichen Arthritis (bzw. RA) zu sein scheinen. Für die klinische Praxis empfehlen sie daher, bei einer „at-risk“-Arthralgie auf routinemäßige Röntgenaufnahmen der Hände und Füße zu verzichten. ○

Quelle: RMD Open 2024;10(4): e004966

Gibt es immer eine symptomatische Prä-RA-Phase?

Mit der Frage, ob es vor Entwicklung einer manifesten rheumatoiden Arthritis (RA) immer eine symptomatische Prä-RA-Phase mit der potenziellen Chance einer frühen Intervention gibt, befassten sich wiederum Annette H. M. van der Helm-van Mil, Leiden, und niederländische Kollegen. Den Ergebnissen aus einer Inzeptionskohorte mit neu diagnostizierten RA-Patienten zufolge scheint der RA keineswegs immer eine „at-risk“-Arthralgie vorauszu gehen.

In die Kohortenstudie eingeschlossen wurden 699 zwischen 2012 und 2022 konsekutiv mit RA diagnostizierte Patienten, die sich mit entweder direkt mit einer klinischen Arthritis (n=616) oder zunächst klinisch suspekten Arthralgie (CSA) präsentierten (n=83). Klinische Charakteristika bei Symptombeginn und RA-Diagnose wurden in einer Diskriminanzanalyse verglichen. Um zu validieren, dass die Gruppen im Langzeit-Outcome differieren, wurden die Raten einer anhaltenden DMARD-freien Remission über ein medianes Follow-up von 5,3 Jahren erfasst.

Die sich zunächst mit CSA präsentierenden Patienten mit RA waren jünger, hatten öfter einen graduellen Symptombeginn und waren häufiger ACPA-positiv.

Insgesamt wurden in der Diskriminanzanalyse vier Patientencluster identifiziert, von denen zwei Cluster fast alle Patienten mit vorhergehender CSA-Phase einschlossen. Die Patienten in diesen beiden Clustern, die 55 % der RA-Population ausmachten, waren jünger (49 und 55 vs. jeweils 69 Jahre), mit graduellen Beginn (86 und 82 % vs. 57 bzw. 53 %) und häufigerer ACPA-Positivität (80 und

45 % vs. 36 bzw. 17 %). Die RA-Patienten in diesen beiden Clustern erreichten im Verlauf seltener eine anhaltende DMARD-freie Remission (Hazard Ratio, HR 0,51; 95% KI 0,37–0,68) als jene in den beiden Clustern mit seltener bzw. ausgebliebener vorheriger CSA.

Die Autoren weisen somit die Vorstellung zurück, dass alle RA-Patienten eine symptomatische Risikophase aufweisen. ○

Quelle: RMD Open 2024;10(4): e004714

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Großer Einfluss von Entzündung auf das ILD-Risiko

Bei rheumatoider Arthritis (RA) stellt die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) eine gefürchtete Komplikation dar. In einer geneteten Fall-Kontroll-Studie im Rahmen des RABBIT-Registers untersuchten Yvette Meissner, Berlin, und Kollegen die Assoziation zwischen der Entwicklung einer RA-ILD und der RA-Krankheitsaktivität und deren Komponenten wie dem CRP-Wert und der Erythrozytensedimentationsrate (ESR).

In der Fall-Kontrollstudie mit von 2001 bis 2021 ins RABBIT-Register eingeschlossenen RA-Patienten wurden 139 mit inzidenter ILD-Diagnose während des Follow-up im Verhältnis 1:5 mit 686 Kontrollen ohne ILD gematcht (auf Geschlecht, Alter, RA-Dauer, Zeitpunkt des Einschlusses und Beobachtungszeit). Es erfolgte in logistischen Regressionsmodellen eine Adjustierung auf Rheumafaktor (RF), Rauchen, COPD und Tuberkulose/chronische virale Infektionen, um genauer den Einfluss der Krankheitsaktivität und systemischen Entzündung zu untersuchen. Die Analyse erstreckte sich über 12 Monate vor der ILD-Diagnose bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

In zwei Sensitivitätsanalysen wurden nur validierte ILD-Fälle (n=94) und ILD-Fälle mit einem Follow-up über >12 Monate (n=98) berücksichtigt.

Der gemittelte DAS28-Score (inklusive ESR oder CRP) war nicht mit der Entwicklung einer RA-ILD assoziiert (Odds Ratio, OR 1,16; 95% KI 0,97-1,40 bzw. OR 1,06; 95% KI 0,86-1,29), während die einzelnen Entzündungsparameter log ESR (OR 1,86; 95% KI 1,35-2,57) und log CRP (OR 1,55; 95% KI 1,21-1,97) signifikant mit einem höheren RA-ILD-Risiko verbunden waren. Auch eine persistierend starke Entzündung war mit einem höheren RA-ILD-Risiko assoziiert. Für andere

DAS28-Komponenten zeigte sich keine signifikante Assoziation. Die Ergebnisse waren konsistent über die gesamte Beobachtungszeit und innerhalb der 12 Monate vor der ILD-Diagnose. Auch die Sensitivitätsanalysen bestätigten diese Befunde. Eine starke systemische Entzündung (CRP/ESR), aber nicht die Zahl betroffener Gelenke (SJC/TJC) oder das globale Patientenurteil (PGA) war somit signifikant mit dem Risiko einer RA-ILD assoziiert und sollte daher engmaschig und unabhängig vom Gelenkstatus verfolgt werden. ○

Quelle: *Arthritis Res Ther* 2024; 26(1): 209

Lungenbeteiligung auch jenseits der ILD recht häufig

Bei der rheumatoiden Arthritis (RA) denkt man bei Lungenbeteiligung primär an eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD). Doch auch obstruktive Lungenerkrankungen – Asthma, COPD oder Bronchiektasie – sind keineswegs selten, bei RA aber zugleich noch nicht ausreichend untersucht. In einer prospektiven Kohorte von RA-Patienten gingen US-amerikanische Experten um Scott M. Matson, Kansas City, der Frage nach, wie häufig obstruktive Atemwegserkrankungen bei RA tatsächlich sind.

In der monozentrischen Studie wurden 188 RA-Patienten ohne klinische Diagnose einer ILD einer bildgebenden Diagnostik mit der quantitativen HRCT (mit nachfolgender detaillierter rechnerischer Auswertung von 147 HRCT-Scans) und einer Lungenfunktionstestung (LFT) unterzogen, um etwaige Atemwegsabnormalitäten und deren Assoziation mit respiratorischen Beschwerden zu erfassen.

Eine Atemwegsobstruktion gemäß dem Tiffeneau-Index (=relative Sekundenkapazität oder FEV1/FVC-Verhältnis <0,7 bzw. <70 %) lag vor bei immerhin 20,7 % der RA-Patienten und war assoziiert mit höherem Alter, männlichem Geschlecht und starkem Rauchen. Radiologen iden-

tifizierten Atemwegsabnormalitäten bei 61 % der Patienten: bei 55 % eine Bronchialwandverdickung, bei 12 % eine Bronchiektasie und bei 5 % ein abgeschwächtes CT-Mosaikmuster. Diese Befunde waren assoziiert mit (wiederrum) höherem Alter und männlichem Geschlecht, sowie einer niedrigeren FEV1, Vitalkapazität (FVC) und FEV1/FVC-Ratio sowie höheren Rate einer Rheumafaktor (RF)-Positivität.

Präspezifizierte quantitative CT-Merkmale (Wandverdickung und Emphysem in %) korrelierten mit einer Obstruktion in LFTs und schwereren respiratorischen Symptomen inklusive Dyspnoe und Husten.

In dieser prospektiven Kohorte von RA-Patienten ohne ILD wurden somit hohe Raten von Atemwegsabnormalitäten nachgewiesen. Es zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen quantitativen HRCT-Scan-Messungen und respiratorischen Symptomen. Laut den Autoren könnten obstruktive Atemwegserkrankungen eine unterschätzte extraartikuläre Manifestation der RA darstellen, deren Einfluss auf Atembeschwerden sich mittels quantitativer HRCT gut darstellen lässt – am besten in Kooperation mit Pneumologen und Radiologen. ○

Quelle: *Chest* 2024; doi: 10.1016/j.chest.2024.09.006

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Erhöhtes Risiko für inzidente Herzinsuffizienz

Dass Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich Herzinsuffizienz (HF) aufweisen, ist bekannt. Weniger untersucht wurde bei RA-Patienten im Vergleich zu Personen ohne eine RA das Risiko für verschiedene Subtypen einer Herzinsuffizienz wie HF mit erhaltener (HFpEF) oder reduzierte Ejektionsfraktion (HFrEF) – dies holten jetzt US-amerikanische Experten um Katherine P. Liao, Boston, in einer gematchten Fall-Kontroll-Studie nach.

In zwei großen akademischen Zentren wurden auf Basis der Mass General Brigham (MGB)-Biobank 1.445 RA-Patienten im Verhältnis 1:3 insgesamt 4.335 auf Kovariable wie Alter, Geschlecht und etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren gematchte Nicht-RA-Kontrollen (im Mittel 51,4 bzw. 51,7 Jahre, 78,7 % Frauen) gegenübergestellt und inzidente HF-Fälle und kategorisierte HF-Subtypen auf Basis der linksventrikulären EF (der Wert, der zeitlich am nächsten zur inzidenten HF lag) identifiziert – als HFrEF galt eine EF ≤ 40 %, als HFpEF eine EF ≥ 50 % (dazwischen liegende Werte als HFmrEF). Cox-proportionale Risikomodelle dienen

der Abschätzung der Hazard Ratios (HR) für inzidente HF und die HF-Subtypen.

In beiden Gruppen war die HFpEF der häufigste HF-Subtyp (65 % bei den RA-Patienten vs. 59 % bei den Nicht-RA-Kontrollen). Nach Adjustierung auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wurde für die RA-Patienten gegenüber den Kontrollen ein signifikant um 79 % erhöhtes Risiko für eine inzidente HF berechnet (HR 1,79; 95% KI 1,38-2,32).

Getrieben wurde dieses Resultat durch eine signifikant höhere Rate einer HFpEF bei den RA-Patienten (HR 1,99;

95% KI 1,43-2,77), während für die Rate des schwerwiegenderen HFrEF-Subtyps kein statistisch signifikanter Unterschied auszumachen war (HR 1,45; 95% KI 0,81-2,60).

Somit war die RA erwartungsgemäß mit einem höheren Gesamtrisiko für eine Herzinsuffizienz assoziiert, dies aber primär bei HFpEF, was die Vermutung unterstützt, dass gerade bei diesem HF-Subtyp die systemische Entzündung eine wesentliche Rolle spielt. ○

Quelle: *Arthritis Care Res* 2024;
doi: 10.1002/acr.25481

Risiko für Niereninsuffizienz: Vorteil von TNF- gegenüber JAK-Inhibitoren?

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) ist der Einfluss zielgerichteter Therapien mit b/tsDMARDs auf die Nierenfunktion noch nicht abschließend geklärt. Japanische Experten um Akira Onishi, Kyoto, verglichen in einer multizentrischen Kohortenstudie die Auswirkungen verschiedener Biologika und Januskinase (JAK)-Inhibitoren auf die Inzidenz einer chronischen Niereninsuffizienz bei RA-Patienten.

In die Studie eingeschlossen wurden 2.187 RA-Patienten (mit 3.068 Behandlungszyklen) mit einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m², die eine Therapie mit einem TNF α -Inhibitor, Abatacept, Interleukin-6-Rezeptorinhibitor oder JAK-Inhibitor begannen. Eine multiple, Propensity-Score-basierte inverse Wahrscheinlichkeits-Gewichtung (IPW) diente der Adjustierung auf Störfaktoren.

Die Inzidenz einer chronischen Niereninsuffizienz wurde zwischen b/tsDMARDs verglichen mithilfe gemischter Cox-proportionaler IPW-Risikomodelle und der Verlauf der eGFR anhand linearer gemischter Modelle mit IPW.

Nach einem im Mittel 11-jährigen Follow-up kam es in 275 Fällen zur Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz. Im Vergleich zur Abatacept-Gruppe wies die mit TNF-Inhibitoren behandelte Gruppe eine signifikant geringere Inzidenz einer Niereninsuffizienz auf (Hazard Ratio, HR 0,67, 95% KI 0,46-0,97; $p=0,04$), während die JAK-Inhibitor-Gruppe eine signifikant höhere Inzidenz aufwies (HR 2,16, 95% KI 1,23-3,79; $p=0,01$).

Die Abnahme der eGFR im zeitlichen Verlauf war in der JAK-Inhibitor-Gruppe (-2,29 ml/min/1,73 m²/Jahr) signifikant größer als in der Abatacept-Kohorte (-1,28 ml/min/1,73 m²/Jahr; $p<0,001$).

In dieser Kohortenstudie scheint der Gebrauch von TNF α -Inhibitoren mit einer reduzierten Inzidenz einer Niereninsuffizienz bei RA-Patienten verbunden zu sein, während für JAK-Inhibitoren eine weniger protektive Assoziation mit der Nierenfunktion gezeigt wurde – jedoch ist eine vorsichtige Interpretation ratsam, eindeutige Schlussfolgerungen erlaubt eine solche Studie nicht. ○

Quelle: *Rheumatology* 2024;
doi: 10.1093/rheumatology/keae603

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Neuer JAK-1-Inhibitor ein möglicher Therapiekandidat

Gegenwärtig wird der in China entwickelte selektive Januskinase (JAK)-1-Inhibitor Ivarmacitinib in einer ganzen Reihe von Indikationen außerhalb der Rheumatologie geprüft, aber auch bei rheumatoider Arthritis (RA) liegt jetzt eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie vor, in der Xiaofeng Zeng, Peking, und Kollegen Ivarmacitinib bei auf csDMARDs versagenden RA-Patienten testeten.

In der zuvor auf dem EULAR 2024 präsentierten Studie wurden 566 Patienten mit aktiver mäßig bis schwerer RA und unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs im Verhältnis 1:1:1 auf 1x täglich Placebo (n=188), Ivarmacitinib 4 mg (n=189) oder 8 mg (n=189) auf Basis einer stabilen csDMARD-Hintergrundtherapie randomisiert (stratifiziert nach dem csDMARD zu Baseline: entweder Methotrexat [MTX] ≥ 15 mg/Woche oder Leflunomid 20 mg/Tag; MTX < 15 mg/Woche oder Leflunomid < 20 mg/Tag; oder weder MTX noch Leflunomid). Nach 24 Wochen wechselten die Placebo-Patienten für weitere 28 Wochen auf Ivarmacitinib 4 mg, während jene auf Verum dieses in der initialen Dosierung weiterführten. 524 Patienten (92,6 %) blieben bis Wo-

che 24 und 496 (87,6 %) bis Woche 52 in der Studie. Primärer Endpunkt war das ACR20-Ansprechen in Woche 24.

Zu Woche 24 zeigte sich für Ivarmacitinib 4 mg (70,4 %) und 8 mg (75,1 %) ein signifikant höheres ACR20-Ansprechen gegenüber Placebo (40,4 %; je $p < 0,0001$). Klare Vorteile beider Ivarmacitinib-Dosierungen zeigten sich auch beim ACR50- (46,0 und 57,1 vs. 15,4 %) und ACR70-Ansprechen (22,2 und 31,7 vs. 6,9 %) sowie DAS-CRP $< 2,6/\leq 3,2$ (29,6 und 39,2 vs. 4,8 % bzw. 46,0 und 57,1 vs. 15,4 %; alle nominal $p < 0,0001$). Die Verbesserungen blieben bis Woche 52 bestehen oder steigerten sich noch (mit Ivarmacitinib 8 mg z. B.: ACR50 77,2 %, ACR70 57,3 %, DAS28-CRP $< 2,6$ 50,3 %);

generell war die höhere Dosierung im Trend effektiver. Nach dem Wechsel auf Ivarmacitinib in Woche 24 stellte sich rasch ein gutes Ansprechen ein. Zu therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen kam es bis Woche 24 bei 81,5 (4 mg) und 90,5 (8 mg) vs. 79,3 % der Patienten, Infektionen waren etwas häufiger. Die Sicherheit war mit jener anderer JAK-Inhibitoren vergleichbar. Ob die Entwicklung von Ivarmacitinib (ein US-Unternehmen ist beteiligt) bei RA weiter vorangetrieben wird, scheint eher zweifelhaft, andere Indikationen stehen derzeit wohl stärker im Fokus. ○

Quelle: *Ann Rheum Dis* 2025; 84(2): 188-200

Strategien für Glukokortikoid-Entzug im Vergleich

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) ist nach erreichter Krankheitskontrolle unbedingt ein Absetzen von Glukokortikoiden (GK) anzustreben, das in der Praxis aber gar nicht so leicht ist. Französische Rheumatologen um Adeline Ruysen-Witrand, Toulouse, verglichen jetzt in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten STAR-Studie bei RA-Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität (LDA) zwei Strategien, eine Hydrokortison-Ersatztherapie oder das Tapering von Prednison.

In der Studie wurden 102 RA-Patienten (im Mittel 62,4 Jahre, 70,6 % Frauen) auf einer stabilen GK-Dosis von 5 mg/Tag für ≥ 3 Monate und im Status einer LDA für ≥ 3 Monate im Verhältnis 1:1 auf ein Ersetzen von Prednison durch 20 mg/Tag Hydrokortison für 3 Monate, dann Reduktion auf 10 mg/Tag für 3 Monate vor dem Absetzen (n=53) oder ein Tapering von Prednison um 1 mg/Tag pro Monat bis zum kompletten Absetzen (n=49) randomisiert, dies jeweils in Abhängigkeit vom Erhalt der LDA.

Primärer Endpunkt war der Anteil von Patienten, die zu Monat 12 ein Absetzen

des GK erreichten. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil von Schüben, zusätzlicher GK-Bedarf, Krankheitsaktivität, PROs und die Ergebnisse von ACTH-Stimulationstests.

Im Ergebnis erreichten zu Monat 12 29 Patienten (55 %) in der Hydrokortison-Ersatztherapie-Gruppe und 23 Patienten (47 %) in der Prednison-Tapering-Gruppe ein vollständiges GK-Absetzen ($p=0,4$). Signifikante bzw. klinisch relevante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen wurden auch bei den sekundären Endpunkten nicht ermittelt. Es wurden keine Fälle einer akuten Ne-

benniereninsuffizienz beobachtet, auch wenn – wiederum ohne einem Unterschied zwischen beiden Strategien – 17 Patienten zu Monat 12 einen abnormen Befund im ACTH-Stimulationstest aufwiesen.

Fazit: Eine Hydrokortison-Ersatztherapie mit sukzessiver Dosisreduktion brachte gegenüber dem gewöhnlichen Prednison-Tapering keine Vorteile beim GK-Entzug und muss bei RA-Patienten in LDA nicht weiter verfolgt werden. ○

Quelle: *Ann Rheum Dis* 2025; 84(1): 49-59

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Anhaltende DMARD-freie Remission in Subgruppe erreichbar

Etwa 20 % der mit DMARDs behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) können eine anhaltende DMARD-freie Remission erreichen. Dennoch sprechen sich die EULAR-Empfehlungen aufgrund des Schubrisikos gegen ein komplettes Absetzen aus – die Evidenz hierfür stammt primär aus Kollektiven mit Biologika-Therapie. Niederländische Rheumatologen um Judith Heutz, Rotterdam, prüften jetzt anhand zweier prospektiver Kohorten ihre Hypothese, dass Patienten mit Biologika-Bedarf gegenüber solchen, die diese nicht benötigen, eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine DMARD-freie Remission haben.

In die Studie gingen die Daten zweier prospektiver Kohorten mit früher RA ein, aus der Leiden Early Arthritis Clinic (EAC) und der treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort (tREACH), einer Treat-to-target gesteuerten Studie, in der bDMARDs nach Versagen auf eine Triple-DMARD-Therapie (Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin) initiiert wurden. Primärer Endpunkt war eine anhaltende DMARD-freie Remission, definiert als keine klinische Synovitis nach Absetzen der DMARDs für ≥ 12 Monate.

Patienten, die oder die nicht bDMARDs während 5 Jahren (EAC) oder 3 Jahren (tREACH) erhielten, wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven verglichen.

Von den 627 Patienten der EAC (62 % Frauen, im Mittel 60 Jahre) hatten nur 14 % (n=89) jemals ein bDMARD erhalten, 86 % (n=538) nur csDMARDs. Keiner der bDMARD-Patienten erreichte in Jahr 5 eine anhaltende DMARD-freie Remission im Gegensatz zu 37 % derer, die mit csDMARDs auskamen (Hazard Ratio, HR 0,02, 95% KI 0,00-0,10; $p < 0,0001$). Von den 425 in tREACH eingeschlossenen Patienten (67 % Frauen, im Mittel 54 Jahre) hatten während des Follow-up 36 % (n=154) jemals ein bDMARD erhalten, bei 64 % (n=271) war dies nicht erforderlich. Kein Patient mit bDMARD-Therapie erreichte eine anhaltende DMARD-freie Remission nach 3 Jahren im Vergleich zu 15 % der Patientengrup-

pe, die nur csDMARDs, aber nie ein bDMARD erhalten hatte (HR 0,03, 95% KI 0,00-0,21; $p < 0,0001$). Für Patienten mit früher RA, die im Verlauf ein bDMARD benötigen, scheint eine spätere anhaltende DMARD-freie Remission somit kaum erreichbar zu sein, bei solchen mit einem leichteren Verlauf und ausreichendem Ansprechen auf csDMARDs scheint dies hingegen öfter möglich zu sein. Ob, wie von den Autoren propagiert, die EULAR-Empfehlungen auf dieser Basis angepasst werden sollten, scheint aber zweifelhaft. ○

Quelle: *Lancet Rheumatol* 2024;
doi: 10.1016/S2665-9913(24)00234-0

Depression und Angst verringern Chance auf Remission

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) – wo dies besser untersucht ist – und Psoriasis-Arthritis (PsA) besteht eine Assoziation zwischen Depression und Angst und dem Nicht-Erreichen einer Remission. Genauere Erkenntnisse hierzu liefern jetzt niederländische Experten um Selinde V.J. Snoeck Henkemans, Rotterdam, die auch die Assoziation von depressiver und Angst-Symptomatik mit einzelnen Komponenten der Krankheitsaktivität genauer in den Blick nahmen.

In die Analyse gingen 400 RA- und 367 PsA-Patienten aus der tREACH- bzw. DEPAR-Kohorte ein. Als mögliche Depression oder Angststörung wurde ein Score > 7 auf der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) gewertet. Remission war definiert als ein DAS44 $< 1,6$ bei RA and DAPSA ≤ 4 bei PsA. Gemischte Modelle wurden genutzt, um die Assoziation zwischen Depression bzw. Angst, zu jedem Zeitpunkt innerhalb von 2 Jahren und einer Remission im 2-Jahres-Verlauf zu untersuchen, wobei auch nach den am stärksten Einfluss nehmenden Krankheitsaktivitätskomponenten gefahndet wurde.

Zu Baseline wiesen von den RA-Patienten je 20 % eine mögliche Depression bzw. Angststörung auf, bei den PsA-Patienten waren es 18 bzw. 23 %. Nach Adjustierung auf gleichzeitige Angstsymptome war eine Depression mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Remission im 2-Jahres-Follow-up sowohl bei RA (Odds Ratio, OR 0,45; 95% KI 0,25-0,80) als auch PsA (OR 0,24; 95% KI 0,08-0,71) verbunden. Eine Angststörung war hingegen nach Adjustierung auf eine gleichzeitige depressive Symptomatik nicht mit Remission verknüpft. Das Vorliegen von Depression und Angst war mit einer höheren

Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, einem schlechteren generellen Gesundheitszustand, mehr Schmerzen und leicht erhöhten Entzündungsmarkern, nicht aber mehr geschwollenen Gelenken assoziiert – dies bei sowohl RA als auch PsA. Die erneut belegte Tatsache, dass sich bei RA- und PsA-Patienten mit depressiven Symptomen zu Baseline oder im Verlauf die Chance auf eine Remission verringert, verdeutlicht die Notwendigkeit entsprechender Screenings, am besten mit validierten Fragebögen. ○

Quelle: *Rheumatology* 2024;
doi: 10.1093/rheumatology/keae621

PSORIASIS-ARTHRITIS

Faktoren für Arthralgie mit hohem Progressionsrisiko

Die Überweisung von Psoriasis (PsO)-Patienten aus der dermatologischen in die rheumatologische Praxis verzögert sich oft unnötig. Argentinische Experten um Rodrigo Garcia-Salinas, Buenos Aires, evaluierten den Anteil von Patienten mit Arthralgie, Vorliegen einer PsO und/oder Familienanamnese, also solchen mit einer Arthralgie mit hohem Progressionsrisiko zur Psoriasis-Arthritis (ARP-PsA), sowie prognostische Faktoren (klinisch, Labor, Bildgebung) für die Progression zur PsA bei ARP-PsA über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Die Patienten wurden in ein umfassendes Arthralgie-Evaluationsprogramm eingeschlossen, wobei eine ARP-PsA als Arthralgie mit PsO und/oder PsO-Familienanamnese definiert war (ohne Zuweisung aus der Dermatologie). Die Baseline-Charakteristika wurden analysiert und die Rate der Progression zur PsA nach einem Jahr bestimmt. In einer multivariaten Analyse wurden prädiktive Eigenschaften für eine solche Progression identifiziert.

Von den insgesamt 1.419 erfassten Arthralgie-Patienten des „RheumaCheck“-

Programms erfüllten 8,4 % (95% KI 7-10) die ARP-PsA-Kriterien. In dieser Subgruppe entwickelten 29 % (95% KI 20-37) eine PsA innerhalb von 12 Monaten. Zu den bei Baseline identifizierten Unterschieden zwischen Patienten, die eine PsA entwickelten, oder bei denen dies nicht der Fall war, zählten eine positive Familienanamnese, die Dauer der PsO, der Schweregrad der Schmerzen, die Zahl der betroffenen Gelenke sowie positive Befunde aus der Bildgebung (Röntgen, Ultraschall). Die multivariate Analyse ergab schließlich eine prädiktive Signifikanz für die Kombination aus PsO

plus Familienanamnese einer PsO, Synovitis im Power Doppler-Ultraschall, Enthesiopathie im Ultraschall und geringer Anzahl druckschmerzhafter Gelenke.

Von den Arthralgie plus Psoriasis-Patienten entwickelten somit fast ein Drittel eine PsA innerhalb eines Jahres, der Familienanamnese sowie typischen Ultraschall-Befunden (Synovitis, Enthesitis) kommt eine wichtige Rolle zur Vorhersage des Progressionsrisikos zu. ○

Quelle: *Rheumatology* 2024;
doi: 10.1093/rheumatology/keae562

Phänotypen sind mit Therapieansprechen assoziiert

Bei der Psoriasis-Arthritis (PsA) stehen zunehmend mehr Therapieoptionen zur Verfügung. Ein US-amerikanisches Team um Paras Karmacharya, Nashville, setzte sich zum Ziel, im Rahmen der multizentrischen PsA Research Consortium (PARC)-Studie Cluster von PsA-Phänotypen und -Verläufen zu identifizieren und deren Assoziation mit dem Therapieansprechen im Real-World-Setting zu untersuchen.

In der Studie wurde zunächst eine Faktorenanalyse durchgeführt, gefolgt von einem hierarchischen Clustering der Hauptkomponenten. Im Anschluss wurde die Transition von PsA-Clustern und deren Ansprechen auf neue Immunmodulatoren und TNF α -Inhibitoren evaluiert.

Bei den insgesamt 627 eingeschlossenen PsA-Patienten wurden drei Cluster identifiziert: milde PsA und milde Psoriasis (PsO) (Cluster 1, 47,4 %), schwere PsA und milde PsO (Cluster 2, 34,3 %) und schwere PsA und schwere PsO (Cluster 3, 18,3 %).

Bei den 339 Patienten mit Therapieinitiierung oder -wechsel wurden nach einem mittleren Follow-up von 0,7 Jahren

signifikante Differenzen im Ansprechen beobachtet, wobei sich im Cluster 3 die größten Verbesserungen bei der Krankheitsaktivität (Clinical Disease Activity in Psoriatic Arthritis, cDAPSA) und beim Symptomstatus (Psoriatic Arthritis Impact of Disease, PsAID) zeigten. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Clustern zeigten sich in der Subgruppe mit Initiierung eines TNF α -Inhibitors (n=218).

Eine cDAPSA-Remission und einen akzeptablen Symptomstatus im PsAID erreichten 10 bzw. 54 % der Patienten. Die Cluster blieben trotz Therapiewechsels über die Zeit relativ stabil, am häufigsten fand sich noch eine Transition von Cluster 3 zu den mildereren Clustern.

Die in dieser Real-World-Studie identifizierten Daten-getriebenen Cluster mit distinktem Therapieansprechen unterstreichen die enorme Heterogenität der PsA und die zentrale Rolle der PsO und des Schweregrads der muskuloskelettalen Beteiligung für das Therapieansprechen. Jedoch lassen die Befunde auch darauf schließen, dass insbesondere für PsA-Patienten mit einer geringeren Krankheitsaktivität aussagekräftigere Komposit-Endpunkte benötigt werden. ○

Quelle: *Ann Rheum Dis* 2025; 84(2): 253-261

PSORIASIS-ARTHRITIS

Unter Apremilast Reduktion der Entzündungslast im MRT

Obwohl der Phosphodiesterase (PDE)-4-Inhibitor Apremilast die klinische Krankheitslast bei Psoriasis-Arthritis (PsA) nachweislich reduzieren kann, war der Einfluss es auf die Entzündung und die strukturelle Progression bisher unklar. Eine internationale Gruppe um Mikkel Østergaard, Kopenhagen (Dänemark), untersuchte nun die Effekte von Apremilast auf die PsA-bedingte Entzündung, resultierende Schäden und die strukturelle Progression mittels kontrastverstärkter MRT in der MOSAIC-Studie.

In die einarmige, 48-wöchige, offene Phase-IV-Studie wurden 122 erwachsene Patienten (55 % Frauen) mit aktiver, früher PsA (Krankheitsdauer ≥ 3 Monate, ≤ 5 Jahre; im Mittel 1,9 Jahre; SJC/TJC je ≥ 3 , im Mittel 7,3/13,3, Handbeteiligung, ≥ 1 Stelle mit aktiver Enthesitis, ≤ 2 vorherige csDMARDs, kein bDMARD) eingeschlossen und die MRT-Outcomes mit dem Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring System (PsAMRIS) und MRI Whole-Body Scoring System for Inflammation in Peripheral Joints and Entheses in Inflammatory Arthritis (MRI-WIPE) erfasst. Alle Teilnehmer erhielten Apremilast 2x 30 mg/Tag, eine begleitende Methotrexat-Therapie mit bis zu 25 mg/Woche war erlaubt und

erfolgte in 42 % der Fälle. Primärer Endpunkt war die Veränderung im Gesamt-Entzündungsscore (Knochenmarködeme, Synovitis und Tenosynovitis) der Hand gemäß PsAMRIS von Baseline bis Woche 24. 80 Patienten (66 %) blieben bis Woche 48 in der Studie.

Im Ergebnis kam es unter Apremilast in Woche 24 zu einer signifikanten Verringerung der MRT-Entzündung der Hände im PsAMRIS (-2,32; 95% KI -4,73 bis 0,09). Ferner kam es im Ganzkörper-MRT auch zu einer signifikanten Reduktion der peripheren Entzündungslast einschließlich von Verbesserungen der peripheren Gelenkentzündung und Enthesitis – im Trend traf dies auch auf

eine bei 39 Patienten vorliegende axiale Entzündung (Wirbelsäule bzw. Iliosakralgelenk) zu. Bis Woche 48 wurde keine signifikante strukturelle Progression beobachtet. Bei 5 % der Teilnehmer kam es zu schweren unerwünschten Ereignissen, die aber nicht mit Apremilast in Verbindung gebracht wurden. Somit verbesserte Apremilast die Entzündung in Gelenken und Enthesen im Hand- und Ganzkörper-MRT. Deren Stellenwert für künftige klinische Studien wurde unter Beweis gestellt. ○

Quelle: *Lancet Rheumatol* 2025; 7(2): e118-e126

TNF- und IL-17-Inhibitoren: Cycling versus Swapping

Die Verfügbarkeit zahlreicher Biologika mit unterschiedlichem Wirkmechanismus steigert das Potenzial möglicher Behandlungspfade bei Psoriasis-Arthritis (PsA). In der klinischen Praxis stellt sich nach dem Versagen eines ersten bDMARDs – häufig noch ein TNF α -Inhibitor, oft aber auch ein Interleukin (IL)-17-Hemmer – die Frage, ob man bei dem jeweiligen Wirkprinzip bleiben (Cycling), oder auf das andere wechseln sollte (Swapping). Die Effektivität beider Strategien (Wechsel eines Anti-TNFs auf ein zweites, oder Wechsel vom TNF α -Hemmer auf einen IL-17-Inhibitor oder vice versa), untersuchten italienische Rheumatologen um Andrea Becciolini, Parma.

In der vorliegenden monozentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie wurden insgesamt 122 zwischen 2016 und 2022 eingeschlossene PsA-Patienten gemäß ihren Verordnungen in eine Cycling-Gruppe (von erstem auf zweiten TNF-Hemmer) und zwei Swapping-Gruppen (Wechsel von TNF- auf IL-17-Inhibitor oder von IL-17- auf TNF-Inhibitor) geclustert. Die Kaplan-Meier-Methode und Cox-Regressionsmodelle wurden angewendet, um die jeweiligen Retentionsraten zu vergleichen und Faktoren zu identifizieren, die die Therapiepersistenz beeinflussen.

Im Ergebnis betrug die 2-Jahres-Retentionsraten für das Anti-TNF-Cycling, den TNF/IL-17-Wechsel und IL-17/TNF-Wechsel 51 %, 58 % bzw. 34 % ($p=0,1$). Einen signifikanten Einfluss auf die Retentionsraten übten die Swapping-Strategie vom TNF- auf einen IL-17-Inhibitor (Hazard Ratio, HR 0,53, KI 0,31-0,89; $p=0,02$), das Alter (HR 0,98, KI 0,96-0,99; $p=0,003$), der Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA)-Score (HR 1,11, KI 1,08-1,13; $p<0,0001$) und das Jahr des Wechsels (HR 1,78, CI 1,39-2,22; $p<0,0001$) aus. Die Ergebnisse dieser Real-World-Studie, obwohl aufgrund ih-

res beobachtenden Charakters sicher mit einem Bias belastet, stützen letztlich die Hypothese, dass bei PsA-Patienten ein Swapping von einem TNF- auf einen IL-17-Inhibitor effektiver als ein Cycling innerhalb der Anti-TNF-Therapien zu sein scheint – auch der Wechsel vom IL-17- auf einen TNF-Inhibitor war tendenziell weniger wirksam, wobei die insgesamt eher geringen Gruppengrößen zu berücksichtigen sind. ○

Quelle: *Sci Rep* 2024; 14(1): 24922

AXIALE SPONDYLOARTHRITIS

Positive 2-Jahres-Langzeitdaten für Upadacitinib

Nachdem eine nur minimale radiologische Progression über zwei Jahre für TNF α -, Interleukin (IL)-17A- und IL-17A/F-Inhibitoren beschrieben wurde, lohnt nochmal ein Blick auf entsprechende Daten für den Januskinase (JAK)-1-Inhibitor Upadacitinib. Xenofon Baraliakos, Herne, und internationale Kollegen publizierten hierzu die klinischen und radiologischen Outcomes aus einer offenen Verlängerung der Phase-III SELECT-AXIS-2-Studie mit auf Biologika versagenden oder diese nicht vertragenden (bDMARD-IR) Patienten mit radiografischer axialer Spondyloarthritis (r-axSpA).

Von den 420 in die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte SELECT-AXIS-2-Studie eingeschlossenen Patienten wurden 409 in einer Open-label-Extension (OLE) weitergeführt, darunter sowohl jene, von Beginn an Upadacitinib erhalten hatten oder erst ab Woche 14 von Placebo darauf umgestellt wurden. 331 Patienten schlossen die OLE bis Woche 104 ab, 163 waren kontinuierlich mit Upadacitinib und 168 mit Placebo/Upadacitinib behandelt worden. Zu den Wirksamkeits-Endpunkten zählten das ASAS-Ansprechen, die ASDAS-Kriterien und der modifizierte Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS)

(as observed-Analysen, z. T. Non-Responder Imputation [NRI] oder gemischte Modelle). Auch therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse (TEAE) wurden bis Woche 104 nachverfolgt.

Die erreichten Verbesserungen bei der Krankheitsaktivität blieben über die OLE hinweg bestehen mit in Woche 104 vergleichbaren Ansprechraten bei kontinuierlicher und erst ab Woche 14 beginnender Upadacitinib-Therapie. Zu Woche 104 erreichten 64,9 bzw. 61,7 % der Patienten ein ASAS40-Ansprechen (NRI). Auch die Veränderungen von Baseline bis Woche 104 im ASDAS (-2,1 bzw. -2,0)

und den Gesamt-Rückenschmerzen (-4,9 bzw. -4,6) waren fast identisch. Besonders relevant: 93,0 % der Patienten zeigten nach zwei Jahren keine radiografische Progression (Δ mSASSS ab Baseline < 2). Die Rate aller TEAE belief sich auf 165,2 Ereignisse/100 Patientenjahre (PJ), mit geringen Raten für MACE (schwere kardiovaskuläre Ereignisse) und venöse Thromboembolien (je 0,3 Ereignisse/100 PJ). Damit zeigte sich Upadacitinib als langfristig wirksam und sicher mit nur sehr geringen Raten einer radiologischen Progression. ○

Quelle: *Arthritis Res Ther* 2024; 26(1): 197

Rasche Reduktion der Knochenneubildung unter Biologika

Bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) ist die Effektivität des Interleukin (IL)-17A/F-Inhibitors Bimekizumab inzwischen gut belegt, auch was eine Hemmung der radiologischen Progression angeht. In einer von einer europäischen Gruppe um Conny van der Laken, Amsterdam (Niederlande), publizierten randomisierten, doppelblinden, explorativen Phase-IIa-Studie wurden jetzt mittels 18F-Fluorid PET-CT frühe Effekte von Bimekizumab (und Certolizumab pegol) auf die Knochenneubildung nachgewiesen.

In der vor den Phase-III-Studien zu Bimekizumab initiierten Studie wurden 76 Patienten mit radiografischer (r-)axSpA im Verhältnis 2:1 auf Bimekizumab 160 mg alle 2 Wochen (Q2W) (Woche 0-10) und danach 320 mg Q4W oder (als Referenz; kein statistischer Vergleich) Certolizumab pegol 400 mg Q2W (Woche 0-4), dann 200 mg Q2W (Woche 6-10) und 400 mg Q4W (Woche 12-44) randomisiert (am Ende n=46 vs. n=24).

Primärer Endpunkt war die Veränderung von Baseline bis Woche 12 (CfB) im ASDAS, sekundäre Endpunkte waren eine ASDAS-ID und ASDAS-MI. Die Anzahl PET-positiver axSpA-Läsionen und die

quantitative Osteoblasten-Aktivität (mittlere SUV_{auc}) wurden zu Baseline, Woche 12 und 48 in den Sakroiliakalgelenken (SIG) und der Wirbelsäule in einer PET-CT-Substudie mit 26 Patienten bestimmt.

Zu Woche 12 betrug die ASDAS CfB unter Bimekizumab -2,1 (Certolizumab pegol -1,8), eine ASDAS-ID bzw. ASDAS-MI erreichten 23,9 % (Certolizumab pegol 20,8 %) bzw. 60,9 % (Certolizumab pegol 45,8 %) der Patienten. In beiden Gruppen blieb die klinische Effektivität bis Woche 48 erhalten oder stieg weiter an. In der PET-CT-Substudie zeigte sich bereits bis Woche 12 (und bis Woche 48 anhaltend bzw. zunehmend) eine sub-

stanzielle Reduktion PET-positiver axSpA-Läsionen und der mittleren SUV_{auc}. Letztere bestätigt einerseits das Potenzial dieses Ganzkörper-Imaging zum sehr frühen Nachweis einer reduzierten Knochenneubildung (was im MRT oder Röntgen nicht möglich ist) und erklärt andererseits die in den Phase-III-Studien gesehenen Effekte von Bimekizumab auf die langfristige Hemmung der radiologischen Progression. ○

Quelle: *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2024; 16: 1759720X241293944

AXIALE SPONDYLOARTHRITIS

Digitale Gesundheitsanwendungen können hilfreich sein

Da eine axiale Spondyloarthritis (axSpA) oft mit eingeschränkter Beweglichkeit und Rückenschmerzen einhergeht, ist eine Physiotherapie ein integraler Bestandteil des Therapiemanagements – aber nicht immer (zeitnah) verfügbar. Eine Hilfe könnten in solchen Situationen digitale Gesundheitsanwendungen (DiGAs) sein, die eine Physiotherapie zuhause ermöglichen. Die klinischen Effekte einer solchen App auf Rezept, ViViRA, wurden jetzt von Harriet Morf, Erlangen, und Kollegen mit gutem Erfolg in einer randomisierten, kontrollierten Studie gegen eine Standard-Physiotherapie geprüft.

In die Studie wurden 59 SpA-Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (71,2 % Frauen, im Mittel 45,2 Jahre) eingeschlossen und auf eine Interventionsgruppe, die die ViViRA-App zur Physiotherapie als Heimanwendung erhielt, oder eine Kontrollgruppe mit Standard-Physiotherapie randomisiert. Schmerzempfinden (verbale Rating-Skala [VRS], PAIN-Detect-Fragebogen), Lebensqualität (SF-36) und Wirbelsäulenbeweglichkeit (BASMI) wurden zu Baseline und nach 12 Wochen als primäre Outcomes erfasst.

In der Interventionsgruppe fand sich eine signifikante Verbesserung der Beweglichkeit von Baseline bis Woche 12 mit einem Rückgang im BASMI-Score von 1,1 (0,7-1,5) auf 1,0 (0,5-1,4) ($p=0,05$). Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Kontrollgruppe eine signifikante Abnahme der Beweglichkeit von zu Beginn 1,5 (1,1-1,9) auf 1,8 (1,4-2,2) in Woche 12 ($p=0,00$). Überdies zeigte sich in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $3,5 \pm 2,8$ vs. $4,5 \pm 2,0$ eine geringere Schmerzintensität (VRS-Schmerzlevel) nach 12 Wochen. Die Ergebnisse zeigen,

dass DiGAs wie ViViRA bei der Behandlung von SpA-Patienten mit Rückenschmerzen effektiv sein können und in dieser Studie sogar besser als die „normale“ Physiotherapie als Goldstandard abschnitten (die Möglichkeit einer häufigeren Durchführung und Repetition in der Heimanwendung könnte dabei eine Rolle spielen). Dennoch sollte die Wirksamkeit solcher DiGAs zunächst noch in größeren Studien bestätigt werden. ○

Quelle: *Arthritis Res Ther* 2024; 26(1): 208

Telemedizin kann der Standardversorgung überlegen sein

Mit steigenden Gesundheitskosten bei zugleich knappem Personal sind tragfähige Alternativen in der langfristigen ambulanten Versorgung von Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) gefragt. Niederländische Experten um Kasper Hermans, Maastricht, untersuchten kürzlich in der multizentrischen, pragmatischen, offenen, randomisierten, kontrollierten TeleSpA-Studie die Wirksamkeit und Kosteneffektivität einer patientengesteuerten Betreuung unterstützt durch asynchrones Telemonitoring (PIFU/TM) im Vergleich zur üblichen Versorgung (UC) bei axSpA-Patienten.

In der Studie wurden zwischen 2020 und 2022 insgesamt 200 SpA-Patienten mit stabiler Erkrankung (40 % Frauen, im Mittel 55,0 Jahre) im Verhältnis 1:1 auf eine PIFU/TM oder UC randomisiert (je $n=100$). Bei allen Teilnehmern erfolgte eine ambulante Visite zu Baseline und nach 12 Monaten. Es erfolgte eine Fernkontrolle nach 6 Monaten (PIFU/TM) oder nach Veranlassung der betreuenden Rheumatologen (UC).

Primärer Endpunkt war die Anzahl rheumatologischer Visiten innerhalb eines Jahres. Zugleich wurden ökonomische Analysen des Ansatzes durchgeführt, sowohl zu den reinen gesundheitsassoziierten Kosten als auch mit Einberechnung der Reisekosten und des Verlusts

an Arbeitsproduktivität. Die Analysen zu Effektivität und Sicherheit erfolgten in der Intention-to-treat (ITT)-Population.

Nach einem Jahr betrug die mittlere Anzahl rheumatologischer Visiten 1,9 (SD $\pm 1,5$) in der PIFU/TM-Gruppe im Vergleich zu 2,6 (SD $\pm 1,3$) in der UC-Gruppe (mittlere Differenz $-0,7$, 95% KI $-1,0$ bis $-0,3$; $p<0,0001$), entsprechend einer signifikanten Reduktion um 25,4 %. Die Therapieergebnisse bezogen auf die Krankheitsaktivitätsparameter (z. B. ASDAS, BASDAI, Schmerz-VAS) waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die Kombination aus PIFU and asynchroner Telemedizin war zudem kosteneffektiv, mit einer Einsparung reiner Kosten der Gesundheitsversorgung von -180 € (95% KI

-921 bis 560) ohne einem gleichzeitigen Verlust adjustierter qualitätsgleicher Lebensjahre (QALYs) (0,004; 95% KI $-0,022$ bis $0,030$). Auch in puncto Sicherheit bestanden keine relevanten Unterschiede.

Fazit: Eine patientengesteuerte Betreuung mit Telemonitoring resultierte in einer signifikanten, klinisch relevanten Reduktion rheumatologischer Visiten, dies ohne Einbußen in der Betreuungsqualität und bei zugleich eher geringerem finanziellem Aufwand. ○

Quelle: *Lancet Rheumatol* 2024; 6(12): e848-e859

AXIALE SPONDYLOARTHRITIS

Typische Merkmale der Late-Onset-Verlaufsform im Fokus

Auch wenn eine axiale Spondyloarthritis (axSpA) oft vor dem 30. oder bis zum 45. Lebensjahr beginnt (Early-Onset), gibt es auch Fälle mit späterem Krankheitsbeginn (Late-Onset). In einer multizentrischen, landesweiten Querschnittsstudie auf Basis des Rheumatic Diseases Portuguese Registers (rheuma.pt) fahndeten portugiesische Rheumatologen um Margarida Lucas Rocha, Faro, nach Charakteristika der Late-Onset axSpA.

In die Studie gingen zwischen 2008 und 2022 insgesamt 2.165 axSpA-Patienten aus dem rheuma.pt-Register ein, die nach einem Krankheitsbeginn vor oder nach dem 45. Lebensjahr als Early- oder Late-Onset axSpA gewertet wurden. Eine Late-Onset axSpA fand sich bei 273 Teilnehmern (im Mittel 51,4 Jahre bei Symptombeginn, 55 % Männer), eine Early-Onset-Form in 1.892 Fällen (im Mittel 28,9 Jahre, 56 % Männer). Unabhängige Assoziationen zwischen demografischen, klinischen, Imaging- und Therapie-Charakteristika und einer Late-Onset axSpA wurden mithilfe multivariabler logistischer Regressionsmodelle untersucht.

Patienten mit Late-Onset gegenüber Early-Onset axSpA waren seltener HLA-B27-positiv (51 vs. 65 %; $p < 0,001$), hatten seltener eine SpA in der Familienanamnese (8 vs. 14 %; $p < 0,01$), entzündlichen Rückenschmerz (81 vs. 88 %; $p < 0,01$) und eine akute anteriore Uveitis (AAU) (13 vs. 20 %; $p < 0,01$), dafür aber häufiger eine periphere Arthritis (36 vs. 28 %; $p < 0,05$).

Die Wahrscheinlichkeit für eine Late-Onset axSpA war geringer bei Patienten mit HLA-B27-Positivität (adjustierte Odds Ratio, aOR 0,6; 95% KI 0,4-0,7), einer Familienanamnese für SpA (aOR 0,6; 95% KI 0,4-0,9), entzündlichem Rückenschmerz (aOR 0,5; 95% KI 0,4-0,8) und einer AAU (aOR 0,6; 95% KI 0,4-0,9), umgekehrt war sie höher bei solchen mit peripherer Arthritis (aOR 1,5; 95% KI 1,1-1,9).

Ob es sich bei Late-Onset axSpA – seltener HLA-B27-positiv und SpA in der Familie, häufiger peripherer Arthritis – um einen distinkten Phänotyp handelt, oder die weniger typische Krankheitspräsentation einfach nur öfter die Diagnose „verzögert“, bleibt offen. ○

Quelle: *Joint Bone Spine* 2024; 92(1): 105804

Charakteristika von Patienten mit gleichzeitiger CED

Etwa 5-10 % der Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) sind auch von einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) betroffen. Bisherige Daten ließen auf eine schwerere Erkrankung und geringere HLA-B27-Prävalenz dieser Patientengruppe schließen. Da nur wenig über die potenziellen Unterscheidungsmerkmale von axSpA-Patienten mit oder ohne CED bekannt ist, untersuchten jetzt spanische Experten um Jordi Gratacós, Barcelona, diesen Sachverhalt mittels einer Analyse von Real-World-Daten aus den beiden SpA-Registern RESPONDIA and REGISPONSER.

In die multizentrische, beobachtende Querschnittsstudie wurden insgesamt 2.766 axSpA-Patienten aus dem spanischen REGISPONSER- (n=1.254) und dem ibero-amerikanischen RESPONDIA-Register (n=1.512) eingeschlossen und die Charakteristika und Krankheitslast der Betroffenen mit und ohne CED verglichen. Mittels multivariater logistischer Regression wurden unabhängig mit dem Vorliegen einer CED bei axSpA-Patienten assoziierte Faktoren identifiziert. Eine solche lag bei 142 Teilnehmern (5,13 %) der Gesamtkohorte vor.

Im Ergebnis waren axSpA-Patienten mit gleichzeitiger CED im Vergleich weniger

häufig Männer, hatten eine niedrigere Prävalenz von HLA-B27-Positivität, hatten eine geringere diagnostische Verzögerung und erhielten häufiger intensivierte Therapien als jene ohne CED.

Im Hinblick auf strukturelle Schäden war der Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI)-Score für die Sakroiliakgelenke (SIGs), Hals- und Lendenwirbelsäule niedriger bei Patienten mit axSpA und CED als in solchen ohne CED.

In der multivariablen Analyse war das Vorliegen einer CED signifikant mit einer geringeren HLA-B27-Prävalenz (Odds

Ratio, OR 0,32; 95% KI 0,20-0,52) und Enthesitis (OR 0,58; 95% KI 0,33-0,97) assoziiert. Überdies fand sich bei Patienten mit CED eine signifikant geringere strukturelle Schädigung der SIGs im BASRI-Score (OR 0,79; 95% KI 0,64-0,99). Somit scheinen sich axSpA-Patienten mit CED durch weniger HLA-B-27-Positivität, Enthesitis und strukturelle Schäden auszuzeichnen. ○

Quelle: *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2024; 16: 1759720X241303316

AXIALE SPONDYLOARTHRITIS

TNF-Inhibitoren mit geringerem Frakturrisiko assoziiert

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weisen Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) ein erhöhtes Frakturrisiko auf, möglicherweise als Folge der systemischen Entzündung. US-amerikanische Rheumatologen um Maureen Dubreuil, Boston, untersuchten jetzt in einer genesteten Fall-Kontroll-Studie den Einfluss von TNF α -Inhibitoren und csDMARDs auf Hüft- und Wirbelfrakturen im Vergleich zu NSAR.

In die Studie flossen Daten der Jahre 2006-2021 der Merative™ MarketScan®-Datenbank zu 13.519 Erwachsenen (18-65 Jahre) mit ≥ 1 stationären oder ≥ 2 ambulanten axSpA ICD-9 oder -10 Diagnose-Kodierungen (mit ≥ 7 -tägigem Abstand) ein. Primärer Endpunkt waren Hüft- und/oder Wirbelfrakturen (ICD-9 oder -10-Diagnosen oder prozedurale Kodierungen). Für jeden Fall mit Fraktur ($n=1.229$) wurden 10 Kontrollen ohne Fraktur selektiert ($n=12.290$) und der Einfluss der jeweiligen Medikationsexposition (TNF-Inhibitoren, csDMARDs, NSAR als Referenz, oder keine; jeweils auf Basis von Verordnungsdaten) auf das

Outcome (Hüft-/Wirbelfrakturen) mittels logistischer Regression mit Adjustierung auf Störfaktoren evaluiert.

Die Patienten auf TNF-Inhibitoren hatten im Vergleich zu jenen auf NSAR eine um 29 % geringere Wahrscheinlichkeit, eine Fraktur zu erleiden (Odds Ratio, OR 0,71; 95% KI 0,59-0,85), dies unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Jahr der Diagnose. Im voll adjustierten Modell war das Risiko immer noch um 25 % geringer (OR 0,75; 95% KI 0,62-0,91), ebenso bei Stratifizierung nach Geschlecht. Im Gegensatz dazu wirkten – nicht wirklich überraschend – csDMARDs weder

im teil- (OR 0,96; 95% KI 0,76-1,23) noch voll auf Confounder adjustierten Modell (OR 0,93; 95% KI 0,72-1,19) protektiv auf das Frakturrisiko. Da der Einfluss der Therapie auf das Frakturrisiko bei axSpA bislang nicht gut untersucht war, schließt die Studie (mit all ihren Limitationen) eine Lücke. TNF α -Inhibitoren scheinen das relative Frakturrisiko zu senken, ähnlich Erhebungen zur Interleukin (IL)-17A- bzw. A/F- oder Januskinase (JAK)-Inhibition wären wünschenswert. ○

Quelle: *Arthritis Rheumatol* 2024; doi: 10.1002/art.43082

Kardiovaskuläres Risiko: TNF- und IL-17-Hemmer im Vergleich

Patienten mit radiografischer axialer Spondyloarthritis (r-axSpA) haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre (CV) Ereignisse. Biologika, hier TNF- oder Interleukin (IL)-17-Inhibitoren, reduzieren die Krankheitsaktivität und radiologische Progression, ihr Potenzial bei der Senkung des entzündungsbedingten CV-Risikos wurde bislang wenig untersucht. Südkoreanische Experten um Min-Chan Park, Seoul, verglichen nun die Effekte beider bDMARD-Gruppen auf das CV-Risiko von r-axSpA-Patienten in einer landesweiten, bevölkerungsbasierten Studie.

Aus einer nationalen Datenbank heraus wurden 43.502 seit 2010 mit r-axSpA diagnostizierte Patienten ohne anamnestiche CV-Ereignisse identifiziert und bis 2021 nachverfolgt. CV-Ereignisse waren definiert als inzidente Myokardinfarkte oder Schlaganfälle. Das Risiko für CV-Ereignisse wurde mittels zeitabhängiger Cox-Modelle – jeweils gegenüber einer Nicht-Exposition auf bDMARDs – verglichen mit einer TNF- respektive IL-17-Inhibitor-Exposition, ebenso eine IL-17- versus TNF-Inhibitor-Exposition. Die Inzidenzraten für CV-Ereignisse während einer bDMARD-Nicht-Exposition, TNF- und IL-17-Inhibitor-Exposition beliefen

sich auf 18,66, 8,92, bzw. 12,87 pro 10.000 Patientenjahre (PJ). Eine TNF-Inhibitor-Exposition (vs. bDMARD-Nicht-Exposition) war mit einem signifikant niedrigeren Risiko für CV-Ereignisse assoziiert (adjustierte Hazard Ratio, aHR 0,69; 95% KI 0,50-0,97), nicht aber die IL-17-Inhibition-Exposition (aHR 0,96; 95% KI 0,73-6,92). Das Risiko für CV-Ereignisse unterschied sich nicht signifikant zwischen der Exposition auf IL-17- und TNF-Inhibitoren (aHR 1,38; 95% KI 0,19-10,09).

Bei r-axSpA waren TNF-Inhibitoren gegenüber keiner bDMARD-Therapie mit einem um ca. 30 % geringeren Risiko

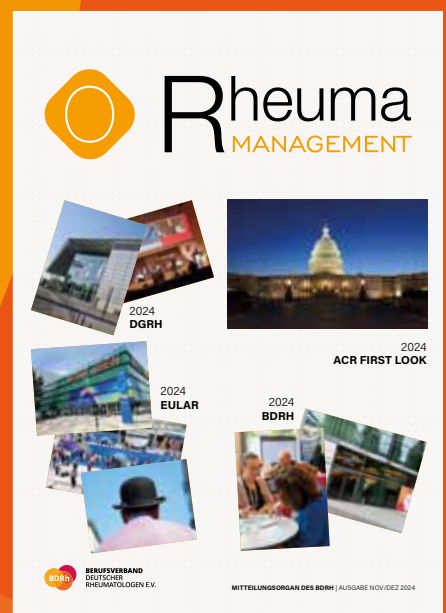
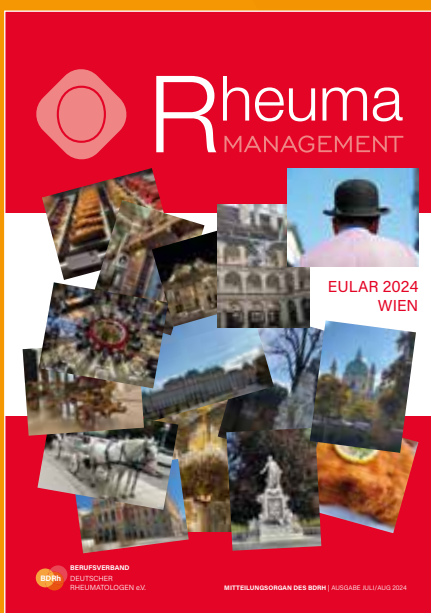
für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Kein Vorteil zeigte sich für IL-17-Inhibitoren, sowohl im Vergleich zu keinen bDMARDs als auch TNF-Inhibitoren.

Ob, wie die Autoren vorschlugen, TNF-Inhibitoren bezüglich des kardiovaskulären Risikos gegenüber IL-17-Inhibitoren präferiert werden sollten, kann eine solche Studie aber letztlich nicht abschließend klären. ○

Quelle: *Clin Rheumatol* 2025; 44(1): 257-266



Aktuell, zeitnah,
 praxisorientiert, berufsorientiert
 für Klinik und Praxis



GICHTARTHRITIS

Trotz eingeschränkter Nierenfunktion Harnsäure senken

Bei Gichtpatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bestehen gewisse Bedenken bezüglich einer zu starken Absenkung des Harnsäurespiegels, da dies potenziell eine Progression einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) nach sich ziehen könnte – randomisierte, kontrollierte Studien lieferten hierzu keine konklusive Evidenz. Einer „target trial emulation“-Analyse chinesischer Experten um Jie Wei, Changsha, zufolge kann jedoch auch bei Gichtpatienten mit CKD im Stadium 3 der Serum-Harnsäurespiegel auf <6 mg/dl gesenkt werden, ohne eine Verschlechterung der CKD zu provozieren.

In die Kohortenstudie gingen Daten von 14.792 Hausarztpatienten der britischen IQVIA Medical Research-Datenbank der Jahre 2000-2023 mit sowohl Gicht (mittlerer Serum-Harnsäurespiegel, sUA 8,9 mg/ml) als auch moderater CKD im Stadium 3 (mit einer eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) ein (im Mittel 73 Jahre, 62 % Männer), die eine harnsäuresenkende Therapie mit einem Zielwert <6 mg/dl erhielten (zu 99 % Allopurinol). Das mittlere Follow-up (minimal 1 Jahr) erstreckte sich über ca. 3 Jahre. Primärer Endpunkt war eine schwere oder terminale Niereninsuffizienz (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) oder CKD Stadium 4 oder 5, Hämo/-Peritonealdialyse oder Nierentransplanta-

tion mit präspezifizierter Nicht-Unterlegenheits-Marge einer Hazard Ratio (HR) von 1,2 für das Erreichen versus Nicht-Erreichen eines sUA-Spiegels <6 mg/dl.

Nach einem Follow-up von 5 Jahren betrug bei Patienten mit Erreichen eines sUA-Spiegels <6 mg/dl das Risiko für eine schwere oder terminale Niereninsuffizienz 10,32 %, bei Patienten, bei denen dies misslang, hingegen 12,73 % – entsprechend einer adjustierten 5-Jahres-Risikodifferenz von -2,41 % (95% KI -4,61 bis -0,21 %). Die Patienten, bei denen der sUA-Spiegel unter 6 mg/dl gesenkt wurde, hatten somit kein erhöhtes Risiko für eine schwere oder terminale

Niereninsuffizienz (HR 0,89; 95% KI 0,80-0,98) – im Gegenteil scheint das Risiko eher geringer zu sein. Noch deutlicher war die Differenz, wenn alleinig eine terminale Niereninsuffizienz (CKD Stadium 5, Dialyse, Transplantation) als Kriterium angelegt wurde (1,10 vs. 1,73 %, HR 0,67; 95% KI 0,46-0,97). Die Ergebnisse unterstützen somit eine Optimierung der harnsäuresenkenden Therapie zur Erreichung des Zielwerts, auch wenn Gichtpatienten eine beeinträchtigte Nierenfunktion aufweisen. ○

Quelle: *JAMA Intern Med* 2025; 185(1): 74-82

Weniger kardiovaskuläre Ereignisse unter einer Colchicin-Prophylaxe

Die Initiierung einer harnsäuresenkenden Therapie (ULT) kann Gichtschübe triggern, die mit einem temporär erhöhten Risiko für kardiovaskuläre (CV) Ereignisse assoziiert sind. Eine primär britische Gruppe um Edoardo Cipolletta, Nottingham, untersuchte in einer retrospektiven „New User“-Kohortenstudie das CV-Risiko bei Gichtpatienten mit neu begonnener ULT mit oder ohne eine Schubprophylaxe mit Colchicin.

In der Studie wurden Primärversorgungsdaten (Clinical Practice Research Datalink) mit solchen zu Hospitalisierungen und der Mortalität verknüpft. Eingeschlossen wurden 99.800 Gichtpatienten mit erstmaliger ULT-Verordnung (25,6 % Frauen, im Mittel 62,8 Jahre, 4,1 % mit früherem CV-Ereignis). Es erfolgte ein Vergleich der Patienten mit oder ohne Colchicin-Prophylaxe für ≥3 Wochen (eine solche erhielten 16,1 %), initiiert parallel zur ULT, in Bezug auf einen Komposit-Endpunkt aus tödlichem und nicht-tödlichem Myokardinfarkt (MI) oder Schlaganfall innerhalb von 180 Tagen

nach Start der ULT. Verschiedene statistische Verfahren wurden angewandt, zum Ausgleich von Kovariablen auch ein Propensity-Scoring.

Als Ergebnis zeigte sich, dass Patienten mit gegenüber solchen ohne Colchicin-Prophylaxe ein signifikant niedrigeres Risiko für CV-Ereignisse aufwiesen (28,8 vs. 35,3/1.000 Personenjahre [PJ]), entsprechend einer gewichteten Differenz von -6,5 (95% KI -9,4 bis -3,6 pro 1.000 PJ) und gewichteten Hazard Ratio (HR) von 0,82 (95% KI 0,69-0,94) in der Intention-to-treat (ITT)-Analyse. Die Befunde

waren bei Anlegen unterschiedlicher analytischer Ansätze ähnlich, auch in stratifizierten Analysen (± früheres CV-Ereignis) sowie für sekundäre Endpunkte. Trotz aller Fallstricke in solchen Studien scheint eine bei der ULT-Initiierung zugleich durchgeführte Schubprophylaxe mit Colchicin das damit (zumindest vorübergehend) einhergehende erhöhte CV-Risiko zu reduzieren – ein weiteres Argument dafür, diese Maßnahme nicht zu vernachlässigen. ○

Quelle: *Lancet Rheumatol* 2024; doi: 10.1016/S2665-9913(24)00248-0

CHRONISCHE NICHT-BAKTERIELLE OSTEITIS

Empfehlungen zu Diagnose und Therapie bei Erwachsenen

Auf Basis eines systematischen Literaturreviews, Anwendung der GRADE-Methodologie und Delphi-Verfahrens entwickelte eine internationale Expertengruppe um Elizabeth M. Winter, Leiden (Niederlande), konsensbasierte Empfehlungen zur Krankheitsdefinition, Diagnose und Therapie der chronischen, nicht-bakteriellen Osteitis (CNO) – dem neu vorgeschlagenen Begriff bei Erwachsenen mit steriler Knochenentzündung.

Für alle erwachsenen CNO-Patienten wird die Überweisung an Expertenzentren und eine Betreuung durch ein multidisziplinäres Team, idealerweise unter rheumatologischer Führung propagiert. Bei der klinischen Untersuchung ist auf die Erfüllung von Klassifikationskriterien für rheumatoide Arthritis oder Psoriasis-Arthritis zu achten, auch Vorschläge für die Labor-Untersuchungen werden gemacht. Diagnostisch wird bei V. a. CNO als erstes bildgebendes Verfahren ein MRT vorgeschlagen, alternativ ein (SPECT/PET)-CT mit nuklearem Imaging. Auch ein initiales Ganzkörper-MRT kann zu diagnostischen bzw. prognosti-

schon Zwecken sinnvoll sein, alternativ ein SPECT/PET-CT oder eine Knochenszintigrafie. Knochenbiopsien werden nur bei unklarer Bildgebung und/oder V. a. Malignitäten oder infektiöse Osteomyelitis empfohlen.

Die vorgeschlagene Erstlinien-Therapie bei Erwachsenen mit aktiver CNO sind NSAR bzw. COX-2-Inhibitoren. In der Zweitlinie sollten bevorzugt i.v.-Bisphosphonate und anderenfalls TNF α -Inhibitoren (ggf. csDMARDs) erwogen werden – die Wahl zwischen diesen Therapien sollte individuell unter Berücksichtigung entzündlicher Merkmale

getroffen werden. Eine genaue Lektüre der Empfehlungen ist ratsam, so diskutiert das Panel in detail Therapieziele bzw. Aktivitätsmarker, die situationsabhängige Abfolge von Therapien, das Follow-up/Monitoring und Management unerwünschter Ereignisse und Komplikationen. Angesichts der bislang großen Varianz im Umgang mit dieser seltenen Erkrankung bedeuten diese Empfehlungen einen großen Fortschritt für die Versorgung erwachsener CNO-Patienten. ○

Quelle: *Ann Rheum Dis* 2025; 84(2): 169-187

SJÖGREN-SYNDROM

Vorteilhafte Ergebnisse zu Ianalumab

Für das Sjögren-Syndrom gibt es mit dem gegen den BAFF (B-Cell Activating Factor)-Rezeptor gerichteten vollhumanen monoklonalen Antikörper Ianalumab einen neuen Hoffnungsträger, der sich durch eine B-Zell-Depletion auszeichnet und somit einen zielgerichteten Ansatz bietet. Die von einer internationalen Studiengruppe um Thomas Dörner, Berlin, publizierten 52-Wochen-Ergebnisse aus der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-IIb-Dosisfindungsstudie sind ermutigend.

Die in die Studie eingeschlossenen 190 Anti-Ro/SSA-positiven Patienten mit einem ESSDAI ≥ 6 und ESSPRI ≥ 5 wurden nach einer Prämedikation mit i.v. 250 mg Methylprednisolon stratifiziert nach dem ESSDAI-Score (≥ 10 oder < 10) zu Baseline im Verhältnis 1:1:1 auf s.c. Placebo (n=49) oder 5 mg, 50 mg oder 300 mg Ianalumab (alle n=47) alle 4 Wochen für 24 Wochen randomisiert (Studienphase, SP 1). Zu Woche 24 wurden 90 der Patienten (47,4 %) re-randomisiert auf die Fortführung der 300 mg-Dosis (n=43) oder Placebo (n=47) bis Woche 52 (SP 2; diese schlossen n=81 bzw. 90 % ab), jene auf Placebo wechselten auf Ianalumab 150 mg und jene auf 5 und 50 mg gingen

direkt in ein Post-Therapie-Sicherheits-Follow-up ein. Im Anschluss erfolgte bei allen Patienten ein Sicherheit-Follow-up für ≥ 20 Wochen.

Der primäre Endpunkt, die Veränderung der Krankheitsaktivität gemäß ESSDAI-Score über 24 Wochen, wurde erreicht mit der stärksten Reduktion im ESSDAI um 1,92 Punkte unter der 300 mg-Dosierung. Signifikante Vorteile zeigten sich im ESSDAI-Ansprechen und globalen Arzturteil (PhGA), nicht aber bzw. noch nicht im ESSPRI oder FACIT-Fatigue. Im Follow-up bis Woche 52 (SP 2) blieb das Ansprechen auf 300 mg Ianalumab erhalten (Veränderung im ESSDAI, ESSP-

RI und PhGA ab Woche 24 $-1,45$, $-0,46$ bzw. $-6,86$), während es nach dem Switch auf Placebo partiell verloren ging. Numerische Verbesserungen zeigten sich beim stimulierten Speichelfluss und den Autoantikörper-Spiegeln. Die Verträglichkeit war gut, es zeigte sich über ein Follow-up von bis zu zwei Jahren keine Zunahme von Infektionen. Somit zeigte sich für die 300 mg-Dosierung eine anhaltende Reduktion der Krankheitsaktivität. Die anstehenden Phase-III-Daten (NEPTUNUS-1/-2) werden weiteren Aufschluss bringen. ○

Quelle: *Arthritis Rheumatol* 2024; doi: 10.1002/art.43059

SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES

Teilerfolg für Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator

Sphingosin-1-Phosphat (S1P) ist ein Signalmolekül mit hemmenden Eigenschaften bei Atherosklerose, Entzündung, Zellproliferation und Immunität. Bei Cenerimod handelt es sich um einen selektiven S1P1-Rezeptor-Modulator, der bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) geprüft wird. Eine internationale Studiengruppe um Anca D. Askanase, New York (USA), untersuchte Cenerimod mit Erfolg in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-IIb-Dosisfindungsstudie CARE.

In der in 22 Ländern durchgeführten CARE-Studie wurden 427 erwachsene Patienten (18-75 Jahre, median 42 Jahre, 95 % Frauen) mit mäßigem bis schwerem SLE (mSLEDAI-2k-Score ≥ 6) im Verhältnis 1:1:1:1 – stratifiziert nach der oralen Glukokortikoid (GK)-Dosis und Krankheitsaktivität – für 12 Monate zusätzlich zu einer stabilen SLE-Hintergrundtherapie auf orales Cenerimod 1x 0,5, 1,0 (je n=85), 2,0 (n=86) oder 4,0 mg/Tag (n=85) oder Placebo (n=86) randomisiert. Nach 6 Monaten wurde die Cenerimod 4,0 mg-Gruppe für weitere 6 Monate 1:1 auf Cenerimod 2,0 mg oder Placebo re-randomisiert. Primärer Endpunkt war die Veränderung von Baseline bis Monat 6 im mSLEDAI-2K-Score (Full Analysis Set, FAS).

Nach 6 Monaten betrug die Veränderung im SLEDAI-2K -2,85 im Placebo-Arm im Vergleich zu -3,24 (Δ -0,39; $p=0,47$) für Cenerimod 0,5 mg, -3,41 (Δ -0,57; $p=0,29$) für 1,0 mg, -2,84 (Δ 0,01; $p=0,98$) für 2,0 mg und -4,04 (Δ -1,19; $p=0,029$) für die 4,0 mg-Gruppe, womit der primäre Endpunkt formal verfehlt wurde. Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse bis Monat 12 waren nicht klar Cenerimod oder der Dosisstärke zuzuordnen, am auffälligsten waren Lymphopenien (14 % unter der 4,0 mg-Dosierung vs. 0 % unter Placebo). Zwei Todesfälle (Herzinfarkt, gastrointestinale Blutung) im 1,0 mg-Arm wurden nicht Cenerimod zugerechnet.

Bei insgesamt guter Verträglichkeit fanden sich trotz des verfehlten primären

Endpunkts doch Hinweise auf eine gute Wirksamkeit von Cenerimod in höherer Dosierung. (1)

Gegenwärtig wird Cenerimod 4,0 mg bei SLE in zwei Phase-III-Studien (OPUS-1 und -2) untersucht. Ein Grund für die weitere Exploration war der Nachweis einer besonders guten Wirksamkeit auf Interferon (IFN)-assoziierte Biomarker und Proteine (IFN-1, IFN- γ und Plasmazellen) bei SLE-Patienten mit hoher IFN-Gensignatur zu Baseline. (2) ○

Quellen:

- 1 *Lancet Rheumatol* 2025; 7(1): e21-e32
- 2 *Ann Rheum Dis* 2025; 84(2): 284-293

Steroidentzug bei stabiler Erkrankung durchaus möglich

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) stellt sich die Frage, ob bei anhaltend klinisch inaktiver Erkrankung Glukokortikoide (GK) mit oder ohne eine Hydroxychloroquin (HCQ)-Erhaltungstherapie abgesetzt werden können, ohne Schübe zu provozieren. Chinesische Rheumatologen um Xuan Zhang, Peking, untersuchten dies in der multizentrischen, 33-wöchigen, offenen, dreiarmligen, auf den Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit angelegten, randomisierten, kontrollierten PRESS-Studie.

333 SLE-Patienten mit anhaltend klinisch inaktiver Erkrankung, die auf einer Erhaltung mit Low-dose-GK und HCQ waren, wurden auf den Entzug von GK und HCQ, von GK, aber nicht HCQ, oder die Fortführung beider Therapien randomisiert.

Der primäre Endpunkt war der Anteil von Patienten mit einem Schub gemäß dem SELENA-SLEDAI Flare-Index (SFI) nach 33 Wochen. Zwei parallele Nicht-Unterlegenheits-Analysen (medikamentenfrei bzw. HCQ-Fortführung vs. duale Erhaltungstherapie) wurden durchgeführt. Die Rezidivraten in den drei Gruppen

beliefen sich auf 26,1 %, 11,2 % und 4,7 %. Im Vergleich zu einer Fortführung der dualen Erhaltungstherapie konnte für die medikamentenfreie Gruppe eine Nicht-Unterlegenheit nicht signifikant gezeigt werden (Δ Rezidivrate 21,4 %; 95% KI 12,3-30,5 %; $p=0,238$), während die Nicht-Unterlegenheit für die HCQ-Gruppe signifikant nachweisbar war (Δ Rezidivrate 6,5 %; 95% KI -0,5 bis 13,5 %; $p=0,034$). Unter HCQ kam es auch zu weniger Schüben als bei vollem Entzug beider Therapien ($p=0,006$). Bezüglich unerwünschter Ereignisse gab es keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Aus den Ergebnissen lässt sich schließen, dass ein Absetzen von GK bei anhaltend klinisch inaktiven SLE-Patienten machbar ist. Jedoch erscheint es sinnvoll, die Patienten möglichst auf HCQ zu lassen, unter dem es zu weniger Schüben kam (auf vergleichbarem Level wie bei Beibehaltung der dualen Erhaltungstherapie), was auf eine präventive Rolle bei der Vermeidung von Rezidiven nach GK-Entzug hindeutet. ○

Quelle: *Ann Rheum Dis* 2025; 84(2): 274-283

SYSTEMISCHE SKLEROSE

Abnehmende Lungenfunktion per Heimmonitoring erfassen

Bei Patienten mit systemischer Sklerose (SSc) ist die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) der wichtigste Treiber der Mortalität. Die frühe Detektion einer SSc-assoziierten progressiven ILD ist essenziell für die zeitnahe Anpassung der Therapiestrategie und Verbesserung der Prognose. Niederländische Experten um Arthiha Velauthapillai, Nijmegen, untersuchten in der prospektiven Beobachtungsstudie DecreaSSc den Nutzen einer Heim-Spirometrie zur Bestimmung einer Abnahme der Lungenfunktion bei SSc-ILD-Patienten.

In die an in zwei tertiären Zentren durchgeführte Studie wurden 43 SSc-Patienten (≥ 18 Jahre, die ACR/EULAR-Kriterien erfüllend) mit einer Krankheitsdauer ab erstem Raynaud-Phänomen ≤ 5 Jahre, HRCT-bestätigter ILD-Diagnose und ≤ 8 -wöchiger immunsuppressiver Therapie zu Baseline eingeschlossen. Die Patienten führten für 1 Jahr zuhause wöchentliche Messungen mit einem tragbaren Spirometer durch. Zu Baseline und halbjährlich wurden in der Klinik Lungenfunktionstests (LFTs) vorgenommen und PROs erfasst. Primärer Endpunkt war die κ -Übereinstimmung zwischen Heim- und Klinikmessung zur Detektion einer

≥ 5 % Abnahme der Vitalkapazität (FVC). Die Sensitivität und Spezifität der Heim-Spirometrie wurde gegen LFTs in der Klinik als Goldstandard bestimmt.

Insgesamt 35 (57 % Frauen, im Mittel 57,7 Jahre) bzw. 31 Patienten schlossen ein 6- respektive 12-monatiges Follow-up ab. Für die Übereinstimmung zwischen Heim- und Klinikmessung fand sich ein κ -Wert von 0,40 (95% KI 0,01-0,79). Die Sensitivität der Heim-Spirometrie zur Detektion einer Reduktion der FVC um ≥ 5 % betrug 60 % (95% KI 44-76) und die Spezifität 87 % (95% KI 75-98). Eine Regressionsanalyse zeigte, dass der Ver-

lauf der Lungenfunktion sich nicht signifikant zwischen der Klinik- und Heimmessung unterschied ($-0,0003$; $p=0,057$) mit einer longitudinalen Korrelation von 0,55 ($p=0,0070$).

Fazit: Eine Heim-Spirometrie hat das Potenzial, in Kombination mit einem regulären Versorgungsmanagement frühzeitig eine Abnahme der Lungenfunktion bei SSc-ILD-Patienten zu entdecken und somit womöglich auch deren Outcome zu verbessern. ○

Quelle: *Lancet Rheumatol* 2024; doi: 10.1016/S2665-9913(24)00236-4

Prognose stark vom Autoantikörper-Status abhängig

Die systemische Sklerose (SSc) wird bislang überwiegend auf Basis des Phänotyps (diffus oder limitiert kutan, dc/lcSSc) klassifiziert. Französische Experten um Kevin Didier, Reims, untersuchten jetzt in einer großen retrospektiven, multizentrischen Studie, ob der Autoantikörper-Status im Vergleich zum Hautphänotyp einen größeren Einfluss auf die Stratifizierung der SSc-Patienten im Hinblick auf deren Risiko für Organschäden und die Mortalität ausübt.

In der Studie wurden in sieben Universitätskrankenhäusern die Daten von 1.605 SSc-Patienten in Bezug auf den Hautphänotyp (in 367 Fällen eine dcSSc), Autoantikörper-Status (Anti-Topoisomerase I [ATA], Anti-Centromere [ACA], Anti-RNA Polymerase III [Anti-RNAP III], Anti-U1RNP, Anti-U3RNP, Anti-Pm/Scl, Anti-Ku, Anti-Th/To und Anti-NOR90), die Organbeteiligung und Mortalität ausgewertet.

Multivariate Analysen wurden durchgeführt, um unabhängig mit Organbeteiligung und Mortalität assoziierte Faktoren zu identifizieren. Dabei zeigte sich, dass ATAs mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und Mortalität assozii-

ert waren (Odds Ratio, OR 3,27, 95% KI 2,42-4,42; Hazard Ratio, HR 1,9, 95% KI 1,01-3,58), Anti-RNAP III mit renaler sklerodermaler Krise und Mortalität (OR 7,05, 95% KI 2,98-16,72; HR 2,35, 95% KI 1,12-4,93), Anti-U1RNP mit Arthritis (OR 3,79; 95% KI 2,16-6,67), Anti-Pm/Scl und Anti-Ku mit Myositis (OR 7,09; 95% KI 3,87-12,98 bzw. OR 7,99; 95% KI 2,41- 26,46).

In der multivariaten Analyse ohne schrittweise Selektion war der Hautphänotyp hingegen nicht unabhängig mit dem Überleben oder Organbeteiligung assoziiert.

Aus der Studie leitet sich somit ab, dass im Gegensatz zum Hautphänotyp eine

starke Assoziation zwischen Autoantikörper-Spezifitäten, Organbeteiligung und Outcome besteht. Eine Klassifizierung auf Basis der Hautbeteiligung reicht damit nicht aus, um Patienten im Hinblick auf deren Prognose zu klassifizieren. Der Autoantikörper-Status sollte daher bei Diagnosestellung genau erfasst und beim Monitoring berücksichtigt werden. ○

Quelle: *RMD Open* 2024; 10(4): e004580

IDIOPATHISCHE ENTZÜNDLICHE MYOSITIDEN

Gewisse Wirksamkeit von Abatacept in Subgruppen

Der Bedarf an wirksamen Therapien bei idiopathische entzündlichen Myositiden (IIM) ist unverändert hoch. Wohl eher keine Option scheint das von einer internationalen Gruppe um Rohit Aggarwal, Pittsburgh (USA), in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit therapierefraktärer IIM geprüfte Abatacept s.c. zu sein, und wenn, dann höchstens in Subgruppen.

In der Studie wurden 148 Patienten mit therapierefraktärer IIM für 24 Wochen jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie (SoC) auf s.c. Abatacept (125 mg/Woche) oder Placebo randomisiert. Dieser doppelblinden Studienphase schloss sich bis Woche 52 eine Open-label-Phase an, in der bei 133 Teilnehmern eine fortgeführte Abatacept-Gabe bzw. Neueinstellung auf Abatacept (Switch von Placebo von Woche 24-52) untersucht wurde. Primärer Endpunkt war die International Myositis Assessment and Clinical Studies Definition of Improvement (IMACS DOI) zu Woche 24, zusätzlich wurden sekundäre Wirksamkeits-End-

punkte (dies auch in Subgruppen) sowie die Sicherheit erfasst.

Nach 24 Wochen zeigte sich in der Gesamtkohorte in puncto Krankheitsaktivität bezüglich der Verbesserung im IMACS DOI lediglich ein positiver Trend für die Abatacept- versus Placebo-Gruppe (56,0 vs. 42,5 %; $p=0,083$), nach 52 Wochen erreichten eine solche Verbesserung 69,8 % der kontinuierlich mit Abatacept behandelten Patienten sowie 69,0 % jener mit einem Switch von Placebo auf Abatacept ab Woche 24. Interessant war, dass der Vorteil von Abatacept im Erreichen einer IMACS

DOI-Verbesserung nach 24 Wochen größer in der Nicht-Dermatomyositis (DM)-Subgruppe war (und zwar signifikant mit 57,1 vs. 32,3 %; $p=0,040$) im Vergleich zur DM-Subgruppe (55,0 vs. 50,0 %; $p=0,679$). Das Sicherheitsprofil war in beiden Gruppen vergleichbar. Somit zeigte sich kein klarer Vorteil von Abatacept, lediglich bei IIM-Patienten mit Nicht-DM-Subtypen war ein klinisch relevanter Effekt nachweisbar. ○

Quelle: *Arthritis Rheumatol* 2024; doi: 10.1002/art.43066

ANTISYNTHEASE-SYNDROM

Frühe Kombinationstherapie in Pilotstudie getestet

Beim seltenen Antisynthetase-Syndrom (ASS) ist das optimale klinische Management in Ermangelung randomisierter, kontrollierter Studien unklar. Italienische Experten um Paolo Cameli, Siena, untersuchten in einer Pilotstudie die frühe Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden (GK) mit raschem Prednison-Tapering und verschiedenen Immunsuppressiva.

In einer multidisziplinären „Myositis-Klinik“ wurden prospektiv 27 Patienten mit diagnostisch gesicherter, aktiver ASS eingeschlossen (im Mittel 49,8 Jahre, 78 % Frauen). Klinische und serologische Daten sowie solche zur Medikation wurden zu Baseline und nach 6 bzw. 12 Monaten Follow-up gesammelt.

Gemäß dem Behandlungsprotokoll wurden die Patienten mit traditionellen Immunsuppressiva oder Rituximab therapiert, je nach vorherrschender klinischer Manifestation. Prednison, initial 50 mg/Tag (nur bei Arthralgie 25 mg) wurde graduell getapert auf 5 mg/Tag bis Monat 6 und dann möglichst sofort oder bis Monat 12 ganz abgesetzt. Eine Arthritis,

Myositis und interstitielle Lungenerkrankung (ILD) wiesen 9, 16 bzw. 18 der Patienten auf. Rituximab wurde nach Methotrexat (MTX) in vier Fällen mit einer refraktären Gelenkbeteiligung mit gutem Erfolg eingesetzt, bei zwei Patienten war die Ko-Administration eines zweiten Immunsuppressivums erforderlich. Bei Muskelbeteiligung wurde MTX als First-line-Therapie gewählt, gefolgt von Mycophenolat Mofetil (MMF) oder Rituximab, worunter es zum Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität bzw. Remission kam. Acht ILD-Patienten erhielten zunächst MMF, davon wechselten fünf aufgrund Ineffektivität auf Rituximab. Nach 12 Monaten waren alle dieser Patienten in klinischer Remission. Insgesamt 12 Pa-

tienten konnten Prednison bis Monat 12 absetzen.

Hierbei handelt es sich um die erste prospektive Untersuchung zu einer schrittweisen, steroidsparenden Therapie des ASS mit verschiedenen Domänen. MTX sowie andere synthetische Immunsuppressiva waren nur mäßig effektiv bei ASS-assoziiertes Arthritis, während Rituximab vielversprechende Ergebnisse lieferte. Dessen früher Einsatz könnte bei Arthritis somit sinnvoll sein, selbiges gilt auch für ILD-Patienten, bei denen MMF unzureichend wirksam war. ○

Quelle: *Semin Arthritis Rheum* 2024; 69: 152560

IMMUNGLOBULIN G4-ASSOZIIERTE ERKRANKUNG

Inebilizumab überzeugt in Phase-III-Studie MITIGATE

Die systemische fibro-inflammatorische Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung (IgG4-RD) ist durch wiederholte Schübe charakterisiert, die zu Organschädigungen und einer reduzierten Lebensqualität führen. Die gute Wirksamkeit von Rituximab wies auf eine prominente Rolle der B-Zell-Depletion im Therapiemanagement hin. Jetzt wurden von John H. Stone, Boston (USA), und internationalen Kollegen die Daten der fast zeitgleich beim ACR-Kongress 2024 präsentierten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie MITIGATE zu dem bei Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) zugelassenen Anti-CD19-Antikörper Inebilizumab-cdon bei IgG4-RD hochrangig im NEJM publiziert.

Bei IgG4-RD, die diverse Organe in Mitleidenschaft zieht und zu irreversiblen Organschäden führen kann, werden in der Regel Glukokortikoide (GK) gegeben, die aber selbst auf Dauer zu Komplikationen beitragen. In die an 80 Zentren in 22 Ländern durchgeführte MITIGATE-Studie wurden 135 erwachsene Patienten (im Mittel 58,2 Jahre, Krankheitsdauer 2,6 Jahre) mit aktiver IgG4-RD (mit Score ≥ 20 die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für IgG4-RD erfüllend) und multipler Organbeteiligung ($>80\%$ mit ≥ 3 betroffenen Organen) trotz GK-Therapie eingeschlossen und nach ihrem Status (neu diagnostiziert vs. rezidivierende Erkrankung; 46 vs. 54 %) stratifiziert.

Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 auf i.v. 300 mg Inebilizumab (n=68, 43 % Frauen) oder Placebo (n=67, 27 % Frauen) an Tag 1, 15 und Woche 26 (nach Prämedikation) randomisiert (die Prednison-Dosis betrug initial 20 mg/Tag, danach erfolgte ein Tapering bis zum Absetzen am Ende der 8. Studienwoche). Die randomisiert-kontrollierte Studienphase dauerte bis Woche 52. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum ersten IgG4-RD-Schub, definiert als neue/sich verschlechternde Zeichen und Symptome der IgG4-RD-Aktivität, die eines oder mehrere der für die Studie neu entwickelten organspezifischen Flare-Kriterien erfüllten, drei wichtige sekundären Endpunkte waren die jährliche Schubrate, eine schub- und behandlungsfreie komplette Remission und eine schub- und steroidfreie komplette Remission.

Häufigere Remissionsraten, geringerer Steroidbedarf

Der primäre Endpunkt wurde mit Inebilizumab signifikant erreicht mit einer Reduktion des Risikos für IgG4-RD-Schübe bis Woche 52 gegenüber Placebo um 87 % (10 vs. 60 %; Hazard Ratio 0,13, 95% KI 0,06-0,28; $p < 0,0001$) (Abb.). Auch alle wichtigen sekundären Endpunkte wurden nach 52 Wochen signifikant erreicht, so bei der jährlichen Schubrate (0,10 vs. 0,71, Rate Ratio, RR 0,14, 95% KI 0,06-0,31; $p < 0,0001$), schub- und therapiefreien kompletten Remission (57,4 vs. 22,4 %, Odds Ratio, OR 4,68, 95% KI 2,21-9,91; $p < 0,0001$) und schub- und steroidfreien kompletten Remission (58,8 vs. 22,4 %, OR 4,96, 95% KI 2,34-10,52; $p < 0,0001$) – letzteres zugleich die Möglichkeit einer

Steroideinsparung anzeigend. Während der randomisiert-kontrollierten Studienphase kam es bei 97,1 % der Patienten unter Inebilizumab und 98,5 % unter Placebo zu ≥ 1 therapieassoziierten unerwünschten Ereignis (TEAE), dabei handelte es sich am häufigsten ($\geq 10\%$) um COVID-19 (23,5 vs. 19,4 %), Lymphopenie (16,2 vs. 9,0 %) und Harnwegsinfektionen (11,8 vs. 6,0 %). Schwere (vor allem COVID-19, Appendizitis und Divertikulitis) und/oder opportunistische Infektionen (primär Herpes Zoster) waren unter Inebilizumab häufiger als unter Placebo (8,8 vs. 3,0 %), Todesfälle gab es keine. Es wurden insgesamt keine neuen Sicherheitssignale identifiziert, das Sicherheitsprofil war identisch mit jenem aus früheren Studien.

Als Fazit bleibt, dass mit der MITIGATE-Studie, der ersten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie in dieser Indikation, die Effektivität und Sicherheit der CD19-gerichteten B-Zell-Depletion mit Inebilizumab bei IgG4-RD etabliert werden konnte. Von einer künftigen Zulassung – auch das wäre die erste in dieser Indikation – ist mit großer Sicherheit auszugehen. ○

Quelle: N Engl J Med 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2409712

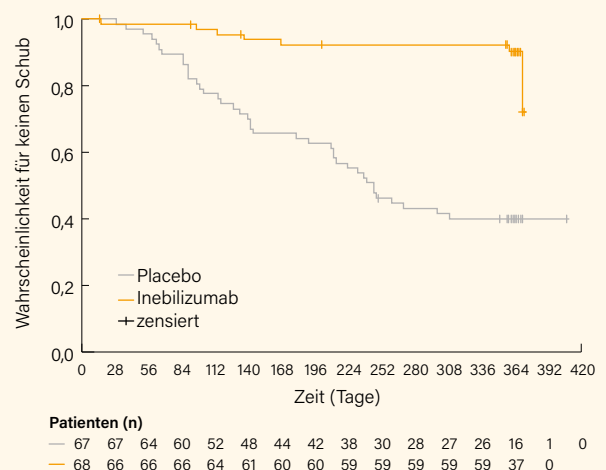


Abb.: MITIGATE-Studie: Signifikante Reduktion des Schubrisikos bis Woche 52 (primärer Endpunkt) unter Inebilizumab

IMMUNGLOBULIN G4-ASSOZIIERTE ERKRANKUNG

Neuer Erfahrungsbericht zu Rituximab-Protokoll

Bei Immunglobulin G4-assoziiierter Erkrankung (IgG4-RD) wird mit dem Anti-CD19-Antikörper Inebilizumab bald eine sehr effektive, B-Zell-depletierende Therapie für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Glukokortikoide (GK) zur Verfügung stehen. Bislang kommt in solchen Situationen am häufigsten off-label Rituximab zum Einsatz. Britische Experten um James A. P. Tomlinson, London, untersuchten die klinischen Outcomes eines definierten B-Zell-Depletions-Protokolls mit Rituximab jetzt in einem größeren IgG4-RD-Kollektiv.

Eingeschlossen bzw. ausgewertet wurden 43 Patienten mit gesicherter IgG4-RD-Diagnose zwischen Februar 2017 und Oktober 2022 und verfügbaren Follow-up-Daten über >9 Monate nach der ersten Rituximab-Dosis. Das Behandlungsprotokoll zielte auf eine B-Zell-Depletion auf <10 Zellen pro Mikroliter für eine Erhaltungsphase von zwei Jahren ab. Erfasst wurden demografische, serologische und radiologische Daten sowie das Therapieansprechen mit dem IgG4-RD Responder Index (RI).

Im Ergebnis sprachen alle Patienten gemäß IgG4-RD RI auf Rituximab an. Die Mehrzahl der Teilnehmer (58 %) erhielten Low-dose-GK zum Zeitpunkt der Rituximab-Induktion (mediane Prednisolon-Dosis 5 mg/Tag), von diesen 25 Patienten blieben nach zwei Jahren 16 % auf Prednisolon (median 5 mg/Tag). Zu Krankheitsschüben kam es bei 26 % der Patienten, 9 der 11 Schübe traten im Rahmen einer B-Zell-Repopulation auf (82 %), die beiden anderen unabhängig davon (18 %). Bei allen mit Rituximab be-

handelten Schüben zeigte sich ein gutes Ansprechen. Die B-Zell-Depletion mit Rituximab erwies sich über zwei Jahre hinweg als eine effektive Behandlungsstrategie, die zugleich eine Limitierung der kumulativen GK-Exposition gestattete. Schübe waren insgesamt selten, traten primär im Zuge einer B-Zell-Rekonstitution auf und sprachen dann gut auf eine weitere Rituximab-Gabe an. ○

Quelle: *Rheumatology* 2024;
doi: 10.1093/rheumatology/keae675

IGA-VASKULITIS

Aktuelle und potenziell neue Therapieoptionen im Fokus

Die IgA-Vaskulitis (IgAV), früher als Purpura Schönlein Henoch bezeichnet, ist die bei Kindern häufigste systemische Vaskulitis. Bei Erwachsenen ist sie seltener, aber öfter mit einem schwereren Verlauf assoziiert. So tritt eine Glomerulonephritis (IgAV-Nephritis) bei Erwachsenen häufiger auf und präsentiert sich tendenziell schwerer mit einem Progress zur terminalen Niereninsuffizienz bei 10-30 % der Betroffenen. In einem narrativen Review beschäftigten sich Miguel A. González-Gay, Madrid (Spanien), und Kollegen neben der Pathophysiologie, klinischen Merkmalen und Diagnostik primär mit den neuesten klinischen Daten zu aktuellen und möglichen neuen IgAV-Therapien.

Unverändert sind Glukokortikoide (GK) die First-line-Therapie bei IgAV, insbesondere bei Erwachsenen mit schweren Manifestationen. Colchicin, Dapson und Methotrexat können zur Kontrolle leichter Manifestationen hilfreich sein. Mehrere immunmodulierende Therapien wie Ciclosporin, Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil haben vorteilhafte Ergebnisse als steroidsparende Agenzien geliefert. Dies gilt mit Einschränkungen auch für Leflunomid, das aber in diesem Kontext noch weiter geprüft werden muss. Der Einsatz von Rituximab erwies sich als effektiv sowohl in der Reduktion der Schubhäufigkeit als auch der kumulativen GK-Exposition und dem Erreichen

einer langfristigen Remission der Erkrankung bei Kindern und Erwachsenen mit IgA-Vaskulitis. Immunoglobuline und Plasmapherese können ebenfalls nützlich sein in schwierigen oder lebensbedrohlichen Situationen.

Andere potenzielle Therapien mit ermutigenden Ergebnissen sind beispielsweise Budesonid (als targeted release-Formulierung), B-Zell-gerichtete Therapien wie die APRIL-Antikörper Sibeprenlimab oder Zigakibart, duale BAFF/APRIL-Antagonisten wie Atacicept, Telitacicept oder Povetacicept sowie der BLYS-Antikörper Belimumab, B-Zell-depletierende Therapien wie der Anti-CD20-Antikörper

Ofatumomab, der Proteasom-Inhibitor Bortezomib oder der Anti-CD38-Antikörper Felzartamab, die beiden SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin und Empagliflozin, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Spasertan, Atrasentan und Bosentan) und eine Reihe von Inhibitoren des Komplement-Signalwegs wie z. B. der MASP-2-Inhibitor Narsoplimab oder Iptacopan, Vermicopan, Pegcetacoplan, Ravulizumab, Cemdisiran sowie Avacopan. Eine genauere Lektüre des Reviews, das detailliert auf derzeit laufende klinische Studien eingeht, ist auf jeden Fall empfehlenswert. ○

Quelle: *J Clin Med* 2024; 13(21): 6621

ANCA-ASSOZIIERTE VASKULITIDEN

Wie sicher ist das PEXIVAS-Regime im Praxisalltag?

Bei schwerer Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA) sind Glukokortikoide (GK) plus Rituximab (RTX) oder Cyclophosphamid (CYC) der Eckpfeiler der Therapie. In der PEXIVAS-Studie war die Nichtunterlegenheit eines dosisreduzierten GK-Regimes in puncto Tod und terminale Niereninsuffizienz (ESRD) bei weniger schweren Infektionen belegt worden. Jedoch beinhaltete der primäre Endpunkt nicht eine Progression oder Rezidive und zur Remissionsinduktion wurde zumeist CYC eingesetzt – in der Subgruppe mit RTX gab es einen Trend für ein erhöhtes Risiko von Tod oder ESRD. Den Real-World-Einsatz des dosisreduzierten GK-Regimes beleuchteten jetzt Benjamin Terrier, Paris (Frankreich), und Kollegen.

Eine retrospektive multizentrische Studie verglich das reduzierte PEXIVAS- (53,8 %) mit dem GK-Standardregime (46,2 %) bei 234 Patienten mit schwerer GPA (n=148) und MPA (n=93). Primärer Endpunkt war ein Komposit aus Tod, ESRD und AAV-Progression vor Remission (mit Therapieintensivierung) oder Rezidiv, diesen erreichten binnen 12 Monaten 33,3 % der Patienten unter dem reduzierten PEXIVAS- versus 18,5 % unter dem GK-Standardregime (p=0,016).

In einer multivariaten Analyse war das reduzierte GK-Regime signifikant mit

dem primären Endpunkt assoziiert (Hazard Ratio, HR 1,72; 95% KI 1,08-2,74), nicht jedoch mit einem erhöhten Risiko für Tod oder ESRD (HR 1,62; 95% KI 0,82-3,19). Es gab keine signifikante Differenz bei schweren Infektionen nach einem Jahr (20,6 vs. 15,7 %, p=0,427). Nach Propensity Score-Matching war die reduzierte GK-Dosis im Trend mit einem häufigeren Erreichen des primären Endpunkts verbunden (HR 1,57; 95% KI 0,93-2,64). Patienten der Subgruppe auf dem PEXIVAS-Regime mit Kreatinin-Spiegeln >300 µmol/l erreichten öfter den primären Endpunkt (Rate Ratio, RR

2,14; 95% KI 1,14-4,03). Dasselbe galt für die mit RTX behandelte Subgruppe (HR 1,61; 95% KI 0,94-2,77), die auch ein höheres Risiko für Tod oder ESRD aufwies (HR 2,42; 95% KI 1,04-5,66). Vor allem bei Patienten mit hohen Kreatinin-Spiegeln oder mit RTX als Induktionstherapie muss daher mit einem erhöhten Komplikationsrisiko unter dem GK-dosisreduzierten PEXIVAS-Regime gerechnet werden. ○

Quelle: *Ann Rheum Dis* 2025; 84(2): 319-328

Pädiatrische AAV: Rituximab versus Cyclophosphamid

Bei erwachsenen Patienten mit GPA und MPA hat sich Rituximab zunehmend als Alternative gegenüber Cyclophosphamid in der Remissionsinduktion durchgesetzt. Aufgrund der geringen Häufigkeit fehlen entsprechende Studien bei pädiatrischen GPA/MPA-Patienten. Samuel Gagne, Pittsburgh (USA), und Kollegen des ARChive Investigators-Netzwerks prüften jetzt im Rahmen der internationalen PedVas-Initiative die relative Effektivität und Toxizität beider Therapien bei GPA/MPA im Kindesalter in einer vergleichenden, registerbasierten Kohortenstudie.

In der ARChive-Kohortenstudie wurden der Pediatric Vasculitis Activity Score (PVAS) und pädiatrische Vasculitis Damage Index (pVDI) zur Bestimmung von Krankheitsaktivität und -schädigung erfasst. Für den Vergleich von Rituximab und Cyclophosphamid (CYC) wurde eine logistische Regression für die primären Endpunkte einer Post-Induktions-Remission (PVAS=0) oder niedrigen Krankheitsaktivität (PVAS ≤2) herangezogen.

Eine Hospitalisierung aufgrund unerwünschter Ereignisse und der pVDI unter Rituximab gegenüber CYC wurden mittels logistischer respektive ordinaler Regression miteinander verglichen.

Von den 104 eingeschlossenen Patienten erhielten 43 % Rituximab, 46 % CYC und 11 % beides. Die Therapiegruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf die Diagnose (GPA vs. MPA), den PVAS zu Baseline oder das Erkrankungsalter.

In puncto Remission, die insgesamt bei 63 % der Teilnehmer erreicht wurde, zeigten sich keine Differenzen zwischen Rituximab und CYC (Odds Ratio, OR 1,07; 95% KI 0,45-2,52), eine Krankenhausaufnahme war bei 22 % der mit Rituximab und 10 % der mit CYC behandelten Patienten erforderlich (OR 2,27; 95% KI 0,73-7,05). Der mediane 12-Monats-pVDI be-

trug in beiden Gruppen 1 (OR 0,98; 95% KI 0,43-2,22).

In dieser ersten, allerdings nur retrospektiven Studie zum Vergleich von Rituximab und Cyclophosphamid bei der Remissionsinduktion pädiatrischer GPA/MPA-Patienten zeigten sich somit keine signifikanten Differenzen bei den Remissionsraten, schweren unerwünschten Ereignissen oder Organschädigungen. ○

Quelle: *Arthritis Care Res* 2024; doi: 10.1002/acr.25455

ACR CONVERGENCE 2024

Rückblick auf selektierte Highlights

Erstmals seit acht Jahren wurde der ACR-Kongress 2024 vom 14.-19. November wieder in der Hauptstadt im Walter E. Washington Convention Center abgehalten. Und wie schon bei dem Meeting im Jahr 2016 fand die Veranstaltung wieder unmittelbar nach den US-Wahlen statt, die wieder den gleichen Gewinner hervorbrachte. Eher weniger aufregend war – auch im Vergleich zum EULAR 2024 – der Kongress selbst, wirklich relevante Phase-II oder -III-Studien waren eher rar gesät.

Letzteres traf insbesondere auch auf die rheumatoide Arthritis zu, einige wichtige Aspekte – etwa zur interstitiellen Lungenerkrankung oder Sicherheitsaspekte rund um die Januskinase-Inhibition – fasst in bewährter Weise Prof. Dr. Klaus Krüger, München, zusammen. Auch rund um die axiale Spondyloarthritis und Psoriasis-Arthritis (PsA) war es eher ruhig, nachdem noch in Wien eine Reihe von Phase-II/III-Daten zur PsA präsentiert wurden. Die wichtigsten Erkenntnisse hat Prof. Dr. Denis Poddubnyy, Toronto/Berlin, zusammengestellt. Kurz vor Weihnachten wurden positive Phase-III-Ergebnisse zum oralen Tyrosinkinase-2-Inhibitor Deucravactinib bei PsA bekannt gegeben, näheres wird man wohl beim EULAR in Barcelona erfahren, die nächste Zulassung in dieser Indikation rückt näher. Neue Aspekte der bildgebenden Diagnostik beleuchtet Prof. Dr. Herbert Kellner, München.

Bereits an anderer Stelle wurde über das Kongresshighlight, die Präsentation der Phase-III-Studie MITIGATE zum

Anti-CD19-Antikörper Inebilizumab bei IgG4-assoziiierter Erkrankung berichtet, von einer baldigen Zulassung in dieser Indikation ist auszugehen. Bei den ANCA-Vaskulitiden gab es Neues zu Low-dose-Steroiden zur Remissionserhaltung aus der TAPIR-Studie. Bei Polymyalgia rheumatica scheint der Nutzen von Methotrexat im Vergleich zur zugelassenen Interleukin-6-Rezeptor-Inhibition mit Sarilumab eher gering zu sein.

Bei den Kollagenosen stand insbesondere der systemische Lupus erythematoses (SLE) im Fokus. Über Neuigkeiten rund um die CAR-T-Zelltherapie und sog. BiTE-Antikörper berichtet wieder Prof. Dr. Christof Specker, Essen. Von Interesse waren zudem die Phase-III-Daten der PHOENYCS GO-Studie zum Anti-CD40-Ligand-Inhibitor Dapirolizumab pegol sowie die neuen ACR-Empfehlungen zur Therapie der Lupusnephritis (LN). Bei LN wurden vorab positive Ergebnisse zum Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab aus Phase-III vermeldet, auch hiervon wird man mehr beim EULAR hören und sehen. ○

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Praxisrelevante Neuigkeiten vom ACR 2024

Inhaltlich war der im November 2024 zwei Wochen nach der US-amerikanischen Präsidentenwahl in Washington D.C. ausgetragene Kongress sicher nicht der aufregendste in der Reihe der alljährlichen ACR-Meetings, aber bei erneut mehr als 2.600 Beiträgen waren neben viel Durchschnittlichem auch genügend Highlights geboten, durchaus auch zum Thema rheumatoide Arthritis (RA). Dennoch setzte sich der Trend der letzten Jahre mit mehr Beiträgen zu schweren Systemerkrankungen fort, getriggert dadurch, dass für diese deutlich mehr neue Therapien vorgestellt wurden als für die „Volkskrankheiten“ RA und Spondyloarthritis (SpA).

Interessante übergeordnete Themen

Responseraten in den randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) zu neuen Therapien der RA haben im Zeitraum 1994 bis 2019 immer höhere Werte erreicht. Das liegt sicher teilweise an besseren Substanzen, aber nicht ausschließlich, wie eine österreichische Arbeitsgruppe eindrucksvoll zeigen konnte. (1) Um den Faktor bessere Therapie beiseitezulassen, wertete sie die Placebo-Responseraten in den Studien dieses Zeitraumes aus und fand den erstaunlichen Trend, dass auch diese immer

weiter anstiegen. Bei der Suche nach Gründen stellte man fest, dass die Wahl der Studienzentren sich in diesem Zeitraum immer mehr von Mitteleuropa in den Osten und von den USA nach Mittel- und Südamerika verlagert hat, in diesen Ländern aber vielfach Patienten rekrutiert werden, die nur durch die Studienteilnahme überhaupt zu einer adäquaten Behandlung kommen. Und so fand man auch passend in einer weiteren Analyse, dass die Responseraten umso niedriger liegen, je höher das Bruttonationaleinkommen in den Ländern der beteiligten Zentren liegt!

Künstliche Intelligenz (KI) ist eine der großen Hoffnungen, wenn es darum geht dem drohenden Trend einer immer schlechteren rheumatologischen Versorgung durch den zunehmenden Mangel an Rheumatologen entgegenzuarbeiten. Eine als Late Breaker vorgestellte dänische Studie scheint diese Hoffnung argumentativ zu stützen (2): Die Gelenke von 30 RA-Patienten wurden im Vergleich sonografisch durch zwei erfahrene Rheumatologen und das automatische Ultraschall-Scanning-System ARTHUR mit einer Auswertung durch das KI-Programm DIANA untersucht. Das Ergebnis war beeindruckend: Eine exakte Übereinstimmung bot sich bei rund der Hälfte der Untersuchungen, „close to exact“ lag das Ergebnis sogar bei über 90 %. Bei der Bildgebung könnte es also bald zu einer deutlichen Entlastung der „Ressource Rheumatologie“ kommen.

Allgemeines zur rheumatoiden Arthritis

Zu den für die Patienten sehr relevanten Problembereichen, die in der Sprechstunde oft zu kurz kommen, zählen Schlafstörungen und Gebrechlichkeit („Frailty“), beide durchaus auch relevant für den Outcome der RA und in Washington mehrfach thematisiert. Zur Prävalenz von Schlafstörungen gab es einen systematischen Review (3), der bei RA eine Prävalenz von 22 % (Normalbevölkerung im Vergleich: 5,6 %) ermittelte – es besteht dabei ein Bezug zur Krankheitsaktivität und insbesondere zum Schmerzlevel. In einer weiteren Untersuchung (4) wurde für die Psoriasis-Arthritis (PsA) eine ähnliche Häufigkeit wie für die RA und für die axiale SpA sogar ein noch höherer Wert ermittelt, was plausibel erscheint, wenn man bedenkt, dass bei diesen Patienten die Hauptschmerzen nächtlich auftreten.

Gebrechlichkeit ist für RA-Patienten ein häufiges und weit über der Häufigkeit in der Normalbevölkerung liegendes Problem, das zwar mit dem Alter zunimmt, aber auch bei jüngeren schwerkranken Patienten auftreten kann. Eine US-Studie fand eine Korrelation zu erhöhter Mortalität, Komplikationsraten und erhöhtem Bedarf an medizinischen Maßnahmen. (5) Weitere Untersuchungen fanden einen Bezug zu niedriger Knochendichte und Frakturrisiko (6) sowie mit einer erhöhten Inzidenz für Malignome. (7) Ein ähnlich relevantes Problem stellt Gebrechlichkeit auch für Patienten mit Polymyalgia rheumatica (PMR) dar. (8) Das Frakturrisiko steigt im Übrigen bei RA-Patienten parallel zur Krankheitsaktivität, so findet sich z. B. eine Inzidenz-Rate-Ratio für Hüftfraktur von 1,66 vs. 1,11 bei hoher gegenüber niedriger Krankheitsaktivität. Nach einer Studie des Rheumazentrums Herne kommen auch Insuffizienzfrakturen im Fuß bei RA-Patienten gehäuft vor. Bei Patienten, die aufgrund von Fußschmerzen zur MRT-Untersuchung kamen, fand sich eine Häufigkeit von 11,4 %. Im konventionellen Röntgen wurde übrigens nur ein Viertel dieser Frakturen diagnostiziert. (9)

Eine britische Studie zeigte, dass das thromboembolische Risiko bei RA-Patientinnen in etwa doppelt so hoch liegt wie altersgematcht in der Normalbevölkerung. (10) Die Studie zeigte aber auch, dass Kontrazeptiva das Risiko nicht zusätzlich erhöhen. Der immense Nutzen körperlicher Aktivität für RA-Patienten ist



Prof. Dr. Klaus Krüger

bekannt. Eine chinesische Untersuchung konnte jedoch darüber hinaus zeigen, dass körperliche Aktivität das Risiko sowohl für generelle wie auch insbesondere kardiovaskulär bedingte Mortalität halbiert. (11)

Eines der meistbeforschten Themen in der Rheumatologie ist in den letzten Jahren wegen ihrer schlechten Prognose die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) als RA-Manifestation – auch in Washington waren viele Beiträge zu diesem Thema zu finden. Nach einer belgischen Erhebung mit 258 RA-Patienten wurden zwar Bronchiolitis (41 %) und Emphysem (20 %) häufiger gefunden, aber die ILD trat immerhin in 15 % der Fälle auf – als Risikofaktoren dafür erwiesen sich u. a. höheres Alter, männliches Geschlecht und hohe Krankheitsaktivität. (12) Die gleichen prädiktiven Faktoren ergänzt um Rauchen ergaben sich in einer US-Studie. (13) Eine spanische Studie wies darauf hin, dass in 17,5 % der Fälle die ILD Gelenksymptomen vorausgeht, in 32,5 % koinzident mit diesen auftritt. (14) Es gilt daher, bei RA-Patienten mit entsprechender Risikokonstellation frühestmöglich im Krankheitsverlauf nach dieser Manifestation zu suchen, dies umso mehr als kürzlich in einer Publikation der Mayo-Klinik auch noch ein enger Bezug zwischen RA-ILD und Bronchialkarzinom gezeigt werden konnte. (15) Als neue Erkenntnis für die Therapie der RA-ILD zeigten mehrere Beiträge beim ACR, dass JAK-Inhibitoren hierbei gut wirksam zu sein scheinen. (16-18) Dies bringt uns zum nächsten Kapitel - der Therapie.

Cannabis, Kortikoide und Methotrexat

Erstmals wurden in Washington Ergebnisse eines RCT zum Einsatz von Cannabidiol (in zwei Dosierungen) bei RA vorgestellt. (19) 47 Patienten wurden über 12 Wochen behandelt, das Ergebnis war ernüchternd: Abgesehen von einer nicht signifikanten geringen Linderung der Schmerzen (ausschließlich in der niedrigeren Dosierung) fand sich in keinem untersuchten Parameter (z. B. DAS28, HAQ und RAPID3) ein Unterschied zu Placebo. Das bestätigt den Eindruck früherer offener Untersuchungen: Cannabis hat keine antirheumatische Wirkung, ein Einsatz macht nur bei zusätzlichem unabhängigem Schmerzproblem Sinn.



Eine kanadische Untersuchung mit 28.078 RA-Patienten unter Glukokortikoiden (GK) hatte die Mortalitätsrate unter GK vs. RA-Patienten ohne GK zum Inhalt. (20) Pro Jahr einer GK-Einnahme nahm die kardiovaskuläre Mortalität um 7,5 % und die Mortalität durch schwere Infektionen um 6,8 % zu. Bei mehr als zweijähriger Einnahme der GK kehrte auch nach Absetzen die Mortalitätsrate nicht mehr auf das Prä-GK-Niveau zurück. Die Auswirkungen von GK in der Schwangerschaft und Stillzeit wurden von einer EULAR Task Force in einem systematischen Review untersucht. (21) Als wesentliches Ergebnis wurde ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten gefunden (gepoolte Odds Ratio 2,24), in drei Studien darüber hinaus eine Abhängigkeit von der verwendeten Dosis. Eine Einnahme in der Stillzeit führte nur zu einer minimalen GK-Exposition für das Kind ohne Hinweise für unerwünschte Effekte.

Über konventionelle DMARDs (csDMARDs) wird bei den ACR-Kongressen in den letzten Jahren kaum noch berichtet, eine Ausnahme stellt Methotrexat (MTX) dar, hier finden sich alljährlich doch noch einige interessante Neuigkeiten. MTX ist dabei, sich einen festen Platz bei der Behandlung der durch Checkpoint-Inhibitoren induzierten Arthritis zu verschaffen. Eine der größten bisher publizierten Fallserien präsentierte 16 erfolgreich behandelte Fälle mit durchgehend erzielter Remission trotz eher vorsichtiger Dosierung von durchschnittlich 8,3 mg/Woche. (22) Bei Intoleranz gegenüber MTX bei einer Folat-Dosierung von 5-10 mg/Woche testete ein indisches Team unter RCT-Bedingungen die Erhöhung auf 20 mg/Woche. (23) Damit ließ sich jedoch kein Erfolg erzielen, es zeigte sich kein verbesserter Effekt auf die Verträglichkeit, allerdings auch keine schlechtere Ansprechrate. Eine ausgesprochen spannende Untersuchung wurde in Neuseeland durchgeführt (24): Unter RCT-Bedingungen wurden für MTX eine Standard-of-Care (SoC)-Aufklärung und der Einsatz eines Mindset-Interventionsvideos verglichen, in dem ausführlich erläutert wurde, dass leichte Nebenwirkungen darauf hinweisen, dass MTX gut im

Organismus ankommt und vermutlich gut wirken wird. Das Ergebnis war verblüffend: Eine Non-Adhärenz zeigte sich in der Video-Gruppe bei 4,2 %, bei SoC hingegen bei 39,1 %, ein Therapieabbruch innerhalb von 12 Wochen erfolgte bei 8,3 % im Vergleich zu 34,8 %. Der kleine Trick führte somit zu sehr positiven Auswirkungen – zur Nachahmung empfohlen!

Neue Beiträge zu Biologika im Fokus

Beiträge zum Einsatz von Biologika (bDMARDs) bei RA sind in den letzten Jahren auch kontinuierlich weniger geworden, und erstmals wurde bei diesem ACR-Kongress auch keine neue Strategiestudie mehr vorgestellt. Dennoch gibt es zum Thema bDMARDs einige interessante Dinge zu berichten. Eine holländische Studie (25) konnte nachweisen, dass eine Adalimumab-Spiegelbestimmung in Kombination mit Einhaltung von Treat-to-target (T2T)-Bedingungen (LDA oder Remission) durch Tapering (nach Adalimumab in normaler Dosis zu Beginn der Studie) zu 30 % Einsparung an Dosis und Kosten in einem Zeitraum von 28 Wochen führte. Bei Übernahme der Messung von Adalimumab-Spiegeln in die Regelversorgung könnten somit in Bilanz erhebliche Kosten eingespart werden.

Eine Untersuchung aus dem tschechischen ATTRA-Register (26) konnte belegen, dass bei mangelhafter Wirkung des ersten TNF α -Inhibitors (TNFi) der Switch zum zweiten TNFi mit erheblich schlechterem Drug-Survival verbunden ist als der Wechsel des Wirkprinzips (17,8 vs. 50,3 Monate). Ob auf ein bDMARD mit anderem Wirkmechanismus oder auf einen Januskinase-Inhibitor (JAKi) gewechselt wurde, machte keinen Unterschied. Prämedikation vor Rituximab-Infusion könnte sich deutlich einfacher gestalten als in üblichen Schemata und in der Fachinformation vorgegeben: So konnte in einer holländischen Untersuchung gezeigt werden, dass orale GK-Prämedikation genauso effektiv bei der Verhinderung von Infusionsreaktionen ist wie die parenterale Verabreichung. IgG-Spiegel nehmen linear mit der Anzahl der verabreichten Rituximab-Infusionen ab, wie in einer britischen Untersuchung demonstriert wurde. (27) Nach Rituximab-Stopp dauert die Erholungsphase des IgG dann deutlich länger; schwere infektiöse Ereignisse treten jedoch vorwiegend im ersten Jahr der Therapie auf und sind außerdem mit der GK-Begleittherapie korreliert.

Eine bemerkenswerte Erkenntnis ergab sich zu Abatacept: Es zeigte sich ein erhebliches Defizit in der Impfantwort bei Vakzinierung mit dem rekombinanten Herpes Zoster-Vakzin (28): In Woche 12 nach Impfung erreichte kein Patient unter dieser Therapie einen ≥ 2 -fachen Anstieg in der zellvermittelten Immunantwort, die als Maßstab der ausreichenden Impfantwort gilt, eine begleitende MTX-Therapie veränderte das Ergebnis nicht. Ein zweites wichtiges Impfresultat: Impfbedingte Pausen machen bei Therapie mit JAKi und Interleukin (IL)-17-Inhibitoren (IL-17i) keinen Sinn oder sind sogar gefährlich. Unter kontrollierten Bedingungen wurden unter diesen Therapien zweiwöchige Pausen oder keine Pause bei Covid-19-Boosterung verglichen. (29) Die Impfantwort war jeweils gleich, aber

durch die Pausen wurden neue Schübe unter JAKi in 34 % und unter IL-17i in 30 % induziert!

Weitere Neuigkeiten zu den JAK-Inhibitoren

Nochmals brachte eine Post-hoc-Analyse aus der ORAL Surveillance-Studie ein spannendes Ergebnis hervor (30): Die Anzahl der aufgetretenen schweren kardialen Ereignisse (MACE) wurde bei Patienten mit Lipiderhöhung mit laufender bzw. nicht laufender Statin-Therapie korreliert. Nur 53 % der Patienten in der höchsten MACE-Risikogruppe hatten ein Statin erhalten, nur ein kleiner Teil davon in adäquater Dosierung, und nur 12 % der Patienten unter Tofacitinib begannen während der Studie noch mit dieser Therapie. Es ergab sich ein vierfach erhöhtes MACE-Risiko unter Tofacitinib ohne Statin-Einnahme, hingegen keine Risikoerhöhung bei adäquater lipidsenkender Therapie.

In mehreren Untersuchungen wurden Vorteile der JAKi bezüglich Therapiepersistenz nachgewiesen, so in einer Auswertung aus der deutschen RHADAR-Datenbank (31): Hier lag der Drug-Survival nach fünf Jahren unter JAKi bei 68,3 %, unter TNFi und IL-6i jeweils bei 58,6 %, unter Abatacept bei 55 % und unter Rituximab bei 53,3 %. In einer australischen Studie wies Upadacitinib mit 60 % Persistenz nach 21 Monaten deutliche Vorteile gegenüber den anderen JAKi (43 %) und gegenüber TNFi (37 %) auf. Die Remissionsraten waren mit 77 %, 74 % und 69 % in etwa gleich. (32) Nach einer Analyse bei 271 RA-Patienten unter Baricitinib und 39 Gesunden könnten Serum-Calprotectin und -NETs (Netzwerke extrazellulärer DNA-Fasern aus Neutrophilen) Biomarker für das Ansprechen des JAKi sein: Baricitinib reduzierte die vor Therapiebeginn deutlich erhöhten Spiegel dieser Marker, das Ausmaß der Reduzierung korrelierte mit dem Ausmaß der ACR20-Response. (33)

Wie schon in mehreren früheren kleinen Fallserien wurde auch beim ACR-Kongress eine Fallserie (mit immerhin 9 Patienten) vorgestellt, bei der im Fall einer refraktären Arthritis („Difficult-to-treat“) eine Kombination aus JAKi und bDMARD zum Einsatz kam. Mit einer Ausnahme kam es zu einem guten Ansprechen, vor allem aber traten keine schweren unerwünschten Ereignisse (SAEs) auf, nur ein Patient beendete eine solche Kombinationstherapie wegen einer Infektion. (34) Eine weitere Fallserie mit dieser Kombination wurde im Übrigen bei PsA-Patienten vorgestellt. (35)

Eine enorm wichtige Präsentation lieferte eine britische Arbeitsgruppe, die 196 Studien in einer Netzwerkanalyse auswertete, um die Malignom-Häufigkeit unter JAKi, TNFi und Placebo zu vergleichen. (36) Es ergab sich wie in einigen ähnlichen Untersuchungen ein geringeres Risiko unter TNFi im Vergleich zu JAKi (log Rate Ratio, RR -0,60), der Vergleich zwischen JAKi und Placebo (logRR 0,20) ergab jedoch keinen Unterschied. Auch eine versicherungsbasierte japanische Kohortenstudie erbrachte ein ähnliches Ergebnis (37): Hier lag die Inzidenz-Rate-Ratio für JAKi vs. TNFi zwar bei 1,7, jedoch für JAKi vs. non-TNF-Biologika nur bei 1,2 und für JAKi vs. MTX sogar bei 0,8. Fasst man diese Ergebnisse zusammen, so scheint eher, dass TNFi eine protektive, als dass JAKi eine risikosteigernde Wirkung in Bezug auf Malignome besitzen.

Was sonst noch wichtig war

Bei RA-Patientinnen mit Kinderwunsch wurde in einer neuseeländischen Studie die Zeit bis zum Eintritt der Schwangerschaft durch gute Einstellung (T2T mit Ziel einer Remission) im Vergleich zu schlechter Einstellung mit 84 vs. 196 Tagen deutlich verkürzt. (38) Der Grund liegt vermutlich darin, dass in der Gruppe mit schlechter Einstellung der Bedarf an GK und NSAR deutlich höher lag, beides hat bekanntlich einen bremsenden Effekt auf die Fertilität.

Nach negativen Ergebnissen zur Neuroimmunmodulation in einer früheren Studie lieferte jetzt eine große kontrollierte Studie zur Vagusnervstimulation mit 242 RA-Patienten, die auf mindestens eine b/tsDMARD-Therapie nicht ausreichend angesprochen hatten, doch wieder einen positiven Effekt: Im Vergleich zur Sham-Anwendung in der Kontrollgruppe bot die aktive Therapie nach 12 Wochen eine signifikant bessere ACR20-Response (35 vs. 23 %), nach 24 Wochen – die Kontrollgruppe hatte danach auf Verum gewechselt – erreichten beide Gruppen ein ACR20-Ansprechen über 50 %. (39) Sogar die radiologische Progression wurde durch das Device deutlich verlangsamt. ○

Prof. Dr. med. Klaus Krüger

Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie
Praxiszentrum St. Bonifatius
St.-Bonifatius-Str. 5, 81541 München

Quellen: 1 Kerschbaumer A et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr.1746 | 2 Just SA et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. L20 | 3 Abdelsalam M et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0480 | 4 Kuszmiarsz P et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 2155 | 5 Yazdanyar A et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 2218 | 6 Wysham K et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 2140 | 7 Bansal B et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1353 | 8 Sattui SE et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0975 | 9 Bühring B et al, *J Rheumatol* 2023; 50(8): 1071-1077 | 10 Galloway J et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0134 | 11 Chen B et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1885 | 12 Durez P et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0467 | 13 McDermott G et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0802 | 14 Aguilar Coll M et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 2222 | 15 Brooks RT et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76(12): 1730-1738 | 16 Serrano-Combarro A et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0476 | 17 Serrano-Combarro A et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1372 | 18 Avouac J et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 2249 | 19 Ranganath V et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 2246 | 20 Lacaille D et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 2673 | 21 Hamroun S et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0810 | 22 Hysa E et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1980 | 23 Sai Konethi H et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0525 | 24 Dalbeth N et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1676 | 25 Atiqi S et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 2269 | 26 Mann H et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 2277 | 27 Karafotias I et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0513 | 28 Winthrop K et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1009 | 29 Mudano A et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1718 | 30 Giles J et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1745 | 31 Kleinert S et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0504 | 32 Cicciello S et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1370 | 33 Lood C et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0507 | 34 Garg B et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1316 | 35 Ribeiro AL et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 2345 | 36 Gibson M et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0989 | 37 Sakai R et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1336 | 38 Dolhain RJE et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1647 | 39 Tesser J et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. L10

AXIALE SPONDYLOARTHRITIS UND PSORIASIS-ARTHRITIS

ACR Convergence 2024: Neuigkeiten aus Washington

Bei der vergangenen ACR-Jahrestagung in Washington, D.C. standen bei der axialen Spondyloarthritis (axSpA) potenziell neue Therapieformen im Vordergrund, die aber, was TRBV9-depletierenden Therapien anbelangt, noch weiter exploriert werden müssen, oder, wie ein MK-2-Inhibitor, in Phase-II durchgefallen sind. Des Weiteren entwickelte die ASAS eine Definition der schwer behandelbaren axSpA. Zur Psoriasis-Arthritis (PsA) wurden erweiterte Phase-II-Ergebnisse zu dem Interleukin (IL)-17A/F-Nanokörper Sonelokimab und Tyrosinkinase (TYK)-2-Inhibitor Zascotinib sowie eine MRT-Studie zu Apremilast und eine Analyse zur Sicherheit nicht-konventioneller Kombinationstherapien vorgestellt.

Axiale Spondyloarthritis

Perspektiven von TRBV9-depletierenden Therapien

Aktuell werden mehrere Substanzen entwickelt, die T-Zellen depletieren, die im T-Zell-Rezeptor (TCR) die BV9-Kette tragen. Diese Zellen wurden in vorherigen Studien als krankheitsrelevant bei HLA-B27+-axSpA-Patienten identifiziert. Eine Studie untersuchte jetzt, ob alternative TRBV-Segmente ähnliche pathogene Antigene erkennen können. HLA-B27+-Patienten mit akuter anteriorer Uveitis wurden eingeschlossen und Einzelzell-TCR-Sequenzierungen von Blut- und Augenproben durchgeführt. Ziel war es, alternative T-Zell-Rezeptoren zu identifizieren, die womöglich die pathogene Funktion von TRBV9 ersetzen könnten. Die Probenanalyse umfasste die Identifikation klonal expandierter TCRs und die Bestimmung der Antigenspezifität *in vitro*. Eine Validierung wurde durch Sortierung CD8-positiver T-Zellen und Untersuchung der TRBV-Gensegmentnutzung vorgenommen.

Ein TRBV5-5+-TCR wurde ~100-fach häufiger im Auge als im Blut nachgewiesen und zeigte eine ähnliche Reaktivität wie TRBV9+-TCRs gegenüber einem relevanten Bakterienantigen. Weitere TRBVs wie TRBV5-4 und TRBV7-3 wurden in pathogenen TCRs identifiziert. Die Studie zeigt, dass TRBV9 für die Antigenerkennung nicht essenziell ist, was die Effektivität von Anti-TRBV9-Therapien begrenzen kann. Gleichzeitig sind andere Ziele der Anti-T-Zelltherapie bei SpA möglich. (1)

Enttäuschende Phase-II-Studie zu oralem MK-2-Inhibitor

CC-99677, ein oral verfügbarer MAP-Kinase-2 (MK-2)-Inhibitor, wurde in einer Phase-II-Studie untersucht, um seine Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit aktiver radiografischer axSpA zu bewerten. MK-2 ist an der Stabilisierung und Translation proinflammatorischer Zytokin-mRNA beteiligt und war damit ein vielversprechendes Ziel bei entzündlichen Erkrankungen.

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie umfasste 147 Patienten, die über 12 Wochen den MK-2-Inhibitor in Dosierungen von 150 oder 60 mg oder Placebo erhielten. Primärer Endpunkt war das ASAS20-Ansprechen, sekundäre Endpunkte umfassten den BASDAI, ASDAS und die SPARCC-



Prof. Dr. Denis Poddubnyy

MRI-Scores. Eine Zwischenanalyse führte zur vorzeitigen Beendigung der Studie. Die ASAS20-Ansprechraten betragen 56,1 % (150 mg) im Vergleich zu 48,8 % (Placebo). Auch beim ASAS40-Ansprechen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Studie wurde aufgrund unzureichender Wirksamkeit beendet, wodurch die Herausforderung der Entwicklung neuer effektiver Therapien für diese Patienten unterstrichen wird. (2)

Definition der schwer behandelbaren axialen SpA

Von der Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) wurde die Definition von schwer behandelbarer axialer Spondyloarthritis (D2M axSpA) entwickelt, um Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Standardtherapien präzise zu charakterisieren. Ziel war es, die klinische Versorgung zu verbessern und die Grundlage für weitere Forschungsarbeiten zu schaffen. Der Entwicklungsprozess umfasste eine systematische Literaturübersicht im Jahr 2022, um bestehende Definitionen und Kriterien zu identifizieren, sowie zwei Delphi-Runden mit ASAS-Mitgliedern. Die Definition wurde schließlich im Januar 2024 bei einem ASAS-Treffen mit einer Zustimmung von 89 % der Mitglieder verabschiedet.

Die konsentrierte Definition umfasst drei Hauptkategorien: Therapieversagen, suboptimale Krankheitskontrolle und subjektive Problemwahrnehmung durch Arzt oder Patient (Abb. 1). Eine Therapieresistenz wurde als Unterkategorie definiert und erfordert objektive Zeichen der Entzündungsaktivität sowie den Nachweis eines spezifischen Therapieversagen. Diese umfassende Definition bietet einen konsistenten Rahmen für klinische Studien und die Versorgung von Patienten mit komplexen Krankheitsverläufen. (3)

Psoriasis-Arthritis

Langzeitdaten zu Sonelokimab aus Phase-II-Studie

Sonelokimab, ein Nanobody, der IL-17A und IL-17F hemmt, wurde in der globalen, randomisierten Phase-II-Studie ARGO über 24 Wochen untersucht. Ziel war es, die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments zu bewerten. PsA-Patienten wurden in vier Gruppen (120 mg, 60 mg, Placebo, Adalimumab als Referenz) randomisiert. Primärer Endpunkt war die ACR50-Response in Woche 12, wobei weitere End-

punkte multidimensionale Verbesserungen wie PASI 90 und minimale Krankheitsaktivität (MDA) umfassten. Patienten, die Placebo erhielten, wurden ab Woche 12 auf Sonelokimab umgestellt.

Die ACR50-Raten in Woche 24 betragen 61 % (60 mg) und 58 % (120 mg). Der ACR70 und multidimensionale Endpunkte wie der ACR70/PASI 100 oder das MDA-Ansprechen (Abb. 2) verbesserten sich ebenfalls. Sicherheitsdaten zeigten keine unerwarteten Probleme. Sonelokimab demonstrierte anhaltende und robuste Verbesserungen, die Phase-III-Studienergebnisse werden demnächst erwartet. (4)

Erweiterte Phase-II-Daten zu TYK2-Inhibitor Zascocitinib

Zascocitinib, ein selektiver TYK-2-Inhibitor, wurde in einer Phase-IIb-Studie bei Patienten mit aktiver PsA untersucht. 290 Patienten wurden in vier Gruppen (5 mg, 15 mg, 30 mg Zascocitinib oder Placebo) randomisiert und erhielten über 12 Wochen eine tägliche orale Behandlung. Die Endpunkte umfassten Veränderungen im DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), PAS- →

Alle drei Kriterien müssen bei einem Patienten mit axialer Spondyloarthritis erfüllt sein, die von einem Rheumatologen diagnostiziert wurde:

1. Behandlung gemäß den ASAS-EULAR-Empfehlungen und Therapieversagen von mindestens zwei b/tsDMARDs* mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (sofern nicht kontraindiziert**).
2. Unzureichende Kontrolle der Zeichen/Symptome von axSpA, definiert als mindestens eines der folgenden:
 3. a. Hohe oder sehr hohe Krankheitsaktivität (ASDAS $\geq 2,1$);
 - b. Zeichen oder Symptome, die auf aktive Erkrankung hinweisen (muskuloskeletale oder extra-muskuloskeletale Manifestationen, erhöhtes CRP***, aktive Entzündung im MRT***);
 - c. Schnelles radiologisches Fortschreiten der Wirbelsäule****;
 - d. Gut kontrollierte Krankheit gemäß den oben genannten Punkten (a-c), jedoch weiterhin axSpA-Symptome, die die Lebensqualität beeinträchtigen.
4. Die bestehenden Zeichen/Symptome werden vom Rheumatologen und/oder vom Patienten als problematisch wahrgenommen.

*Umfasst primäres und sekundäres Therapieversagen oder Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen/Unverträglichkeiten/Kontraindikationen. Therapieversagen, jedoch nicht Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen/Unverträglichkeiten/Kontraindikationen, ist erforderlich, um therapieresistente Erkrankungen zu bewerten. | **Kontraindikationen, die die Anwendung von mindestens zwei b/tsDMARDs unmöglich machen. | ***Objektive Anzeichen einer Entzündungsaktivität (erhöhtes CRP oder aktive Entzündung im MRT der Sakroiliakgelenke oder der Wirbelsäule) sind erforderlich, um therapieresistente Erkrankungen zu bewerten. | ****Definiert als Entwicklung von mehr als zwei neuen Syndesmophyten/knöchernen Brücken innerhalb von zwei Jahren.

Abb. 1: Die ASAS-Definition der Difficult-to-Manage axialen Spondyloarthritis (3)

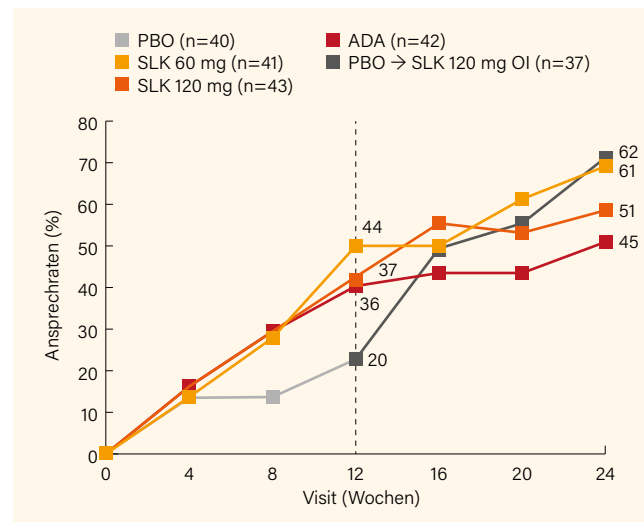


Abb. 2: MDA-Ansprechen unter Sonelokimab, Adalimumab und Placebo (4)

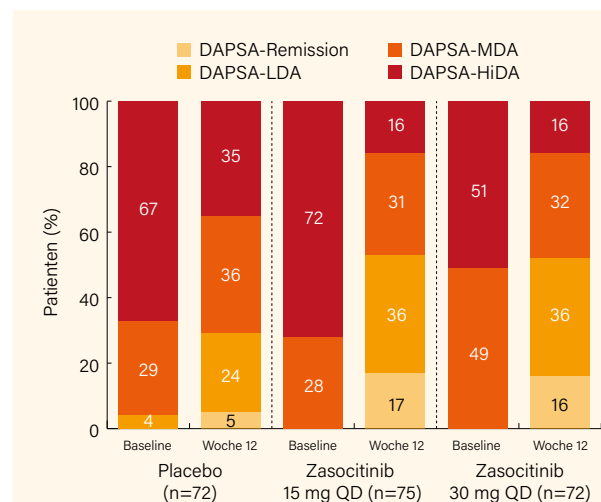


Abb. 3: DAPSA-Remission und niedrige Krankheitsaktivität unter Zascocitinib versus Placebo (5)

DAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score) und DAS28-hsCRP sowie die Remissionsraten.

Nach 12 Wochen zeigten die 15- und 30 mg-Gruppen im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen im DAPSA, PASDAS und DAS28-hsCRP. Die Remissionsrate (gemessen am DAPSA ≤ 4) und Raten einer niedrigen Krankheitsaktivität (LDA) waren in den Zascitinib-Gruppen (vor allem unter 15 und 30 mg) in Woche 12 ebenfalls höher (Abb. 3). Das Medikament wurde gut vertragen, schwerwiegende Sicherheitsbedenken wurden nicht festgestellt. Die Ergebnisse zeigen das Potenzial von Zascitinib als wirksame, gut verträgliche Therapieoption bei PsA und rechtfertigen weitere Untersuchungen in Phase-III-Studien. (5)

Apremilast reduziert möglicherweise axiale Entzündungen

Der Phosphodiesterase (PDE)-4-Inhibitor Apremilast wurde in der Phase-IV-Studie MOSAIC untersucht, um seine Wirksamkeit bei der Reduktion axialer Entzündungen bei PsA-Patienten zu bewerten. Die Studie zielte darauf ab, den Effekt von Apremilast auf Entzündungen in der Wirbelsäule und den Iliosakralgelenken (ISG) mittels eines speziellen MRT-Scorings zu erfassen. 122 Patienten mit aktiver PsA wurden in die einarmige, offene Studie eingeschlossen. Die MRT-Daten wurden anhand des Canada-Denmark (CANDEN)-Scoringsystems und des SPARCC-Scorings bewertet. Hauptziel war die Veränderung der axiale Entzündung nach 24 und 48 Wochen.

Der CANDEN-Gesamtscore für die Wirbelsäulenentzündung, einschließlich der Entzündung von Wirbelkörpern und posterolateralen Elementen, zeigte signifikante Verbesserungen nach 24 und 48 Wochen. Allerdings wurden keine signifikanten Veränderungen bei den SPARCC-Werten für die Wirbelsäule und die ISG beobachtet. Es wurden zudem keine Daten zur klinischen Wirksamkeit von Apremilast auf axiale Symptome bei der PsA gezeigt (eine Phase-III Studie mit Apremilast bei ankylosierender Spondylitis hatte im Vergleich zu Placebo keine Wirksamkeit gezeigt), sodass die klinische Relevanz der dargestellten inkonsistenten MRT-Daten noch nicht abschließend bewertet werden kann und eher fragwürdig ist. (6)

Kombinationstherapien bei PsA: Sicherheit und Nutzen

Eine interessante Studie untersuchte die Sicherheit und Nutzung nicht-konventioneller Kombinationstherapien bei PsA-Patienten anhand einer retrospektiven Analyse einer großen US-Versicherungsdatenbank. Das Ziel war es, das Infektionsrisiko bei Patienten, die Kombinationstherapien erhielten, mit dem Risiko bei Standardtherapien zu vergleichen. Aus der IBM MarketScan-Datenbank wurden 42.821 Patienten identifiziert, die mindestens zwei ICD-10-Codes für PsA und mindestens eine dokumentierte Medikamentenverschreibung für PsA hatten. Patienten mit mindestens 3, 4 oder 6 Monaten aufeinanderfolgender Kombinationstherapie wurden identifiziert. Kombinationstherapie wurde definiert als gleichzeitige Verwendung von Medikamenten aus mindestens zwei verschiedenen nicht-konventionellen Klassen, z. B. PDE-4- und TNF α -Inhibitoren.

Das Risiko schwerer oder opportunistischer Infektionen, die eine stationäre Behandlung erforderten, wurde zwischen den Gruppen verglichen.

Von den 42.821 Patienten erhielten 454 (1,1 %) eine nicht-konventionelle Kombinationstherapie über mindestens 3 Monate, 309 (0,7 %) über 4 Monate und 175 (0,4 %) über 6 Monate. Die häufigsten Kombinationen waren PDE-4-Inhibitoren mit TNF α -Inhibitoren (34-36 %) und IL-17-Inhibitoren mit PDE-4-Inhibitoren (30-33 %). Das Risiko für schwere Infektionen war unter den Kombinationstherapien (6,61-9,95 pro 1.000 Patienten) im Vergleich zu den Standardtherapien (4,66 pro 1.000 Patienten) höher, entsprechend einem 1,4- bis 2,5-fach gesteigerten Risiko. Opportunistische Infektionen traten ebenfalls häufiger in der Kombinationstherapiegruppe auf (2,2-11,43 vs. 0,30 pro 1.000 Patienten).

Somit waren Kombinationstherapien bei PsA mit einem höheren Risiko für Infektionen verbunden, wobei die absoluten Raten niedrig blieben. Diese Ergebnisse bieten wertvolle Einblicke in die potenziellen Risiken solcher Ansätze, gerade bei Patienten, die auf Monotherapien nicht ansprechen. Es wurden jedoch keine Informationen zum Therapienutzen der Kombinationen dargestellt, was sicherlich dem methodischen Ansatz der Studie geschuldet war. (7)

Prof. Dr. med. Denis Poddubnyy

Division of Rheumatology, University of Toronto, Toronto, Kanada

Med. Klinik m.S. Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Quellen:

- 1 Paley M et al., *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1755
- 2 Maksymowych WP et al., *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1760
- 3 Poddubnyy D et al., *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0819
- 4 McInnes I et al., *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 2582
- 5 Mease P et al., *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 2584
- 6 Ostergaard M et al., *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 2583
- 7 Wu A et al., *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 2640

BILDGEBUNG IN DER RHEUMATOLOGIE

Aktuelle Studien vom ACR-Kongress 2024

Die wichtigsten Abstracts zum Thema Bildgebung vom Annual Meeting des American College of Rheumatology (ACR) 2024 in Washington, D. C. fokussierten sich auf die Weiterentwicklung und Anwendung bildgebender Verfahren in der Rheumatologie. Zusätzlich wurde die Integration von Künstlicher Intelligenz (KI) zur automatisierten Analyse von Bildgebungsdaten und zur Verbesserung der Diagnostik hervorgehoben.

Eine US-Studie beschäftigte sich mit der oft diskutierten Frage des Kontrastmittel (KM)-Einsatzes bei der Magnetresonanztomografie (MRT)-Untersuchung einer Sakroiliitis bei axialer Spondyloarthritis (SpA) und Psoriasis-Arthritis (PsA). Sakroiliitis ist ein diagnostisches Kriterium für axiale SpA und zeigt sich als Knochenmarködem im MRT. Ziel war es, die diagnostische Rolle eines Gadolinium (Gd)-haltigen KM zu überprüfen. SpA-Patienten, die ein Becken-MRT erhielten, wurden in zwei Gruppen mit und ohne Gd-KM unterteilt. MRT-Befunde zu Knochenmarködem und Sakroiliitis wurden ausgewertet. Ein Chi-Quadrat-Test verglich die Ergebnisse. Von 2.836 SpA-Patienten erhielten 176 ein MRT. Bei 37,5 % der Patienten mit oder ohne KM sowie bei 37,5 % ohne KM wurde eine Sakroiliitis festgestellt. Das Alter und der Einsatz von Biologika waren mit positiven MRT-Befunden verbunden, der Einsatz des KM hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss. Eine MRT ohne Kontrastmittel ist ebenso effektiv in der Diagnostik von Sakroiliitis wie ein Gd-kontrastverstärktes MRT. Jüngeres Alter und Biologika sind mit positiven MRT-Befunden assoziiert. (1)

Eine spanische Gruppe stellte eine multizentrische Querschnittsstudie zur klinischen und sonografischen Unterscheidung von rheumatoider Arthritis (RA) und PsA vor. Ultraschall (US)-Befunde wie eine proliferative Synovitis (PS) sind bei RA mit ACPA-Positivität, Erosionen und Therapieänderungen verbunden. Die Studie zielte darauf ab, die klinischen und US-Muster bei Patienten mit aktiver RA und PsA zu untersuchen, die sich mit einer Handarthritis präsentierten. Zudem sollte die zuvor gefundene Assoziation von PS im US mit erosiver Krankheit und Therapienutzung validiert werden. Es zeigte sich, dass die PS häufiger bei RA-Patienten vorkommt (75,9 % bei seropositiver RA) und mit Erosionen und der Einnahme von Glukokortikoiden assoziiert war. Paratendinitis trat signifikant häufiger bei PsA auf, lag jedoch auch bei RA-Patienten vor. Die Studie zeigt, dass Ultraschall nützlich für die Unterscheidung von RA und PsA ist und mit der Krankheitsaktivität und dem Therapieverlauf korreliert. (2)

Dänische Experten untersuchten in einer prospektiven Studie die diagnostische Wertigkeit des vollautomatischen US-Systems ARTHUR und des KI-Analyse-Tools DIANA im Vergleich zu Rheumatologen bei der Beurteilung von Handgelenken bei 30 RA-Patienten. Das System analysiert US-Bilder von 22 Handgelenken und bewertet synoviale Hypertrophie (SH) und Doppler-Aktivität anhand des globalen OMERACT-EULAR-



Prof. Dr. med. Herbert Kellner

Synovitis-Scores (GLOESS). Jede Hand wurde 2x mit ARTHUR und danach von einem spezialisierten Rheumatologen gescannt. DIANA bewertete die Bilder, der Rheumatologe bewertete seine eigenen. Ein unabhängiger Experte legte die „Ground Truth“ durch die Bildbewertung fest, basierend auf den Gelenken mit der höchsten Krankheitsaktivität. Im Ergebnis war das vollautomatische US plus KI-Analyse bei der Beurteilung von Handgelenken bei RA-Patienten ähnlich präzise wie ein spezialisierter Rheumatologe. 85 % der Gelenke wurden erfolgreich gescannt und bei der Bewertung von SH und Doppler-Aktivität hohe Übereinstimmungen mit der „Ground Truth“ erreicht. Auf Patientenebene war die binäre Diagnosegenauigkeit (gesund vs. krank) von ARTHUR plus DIANA höher als die des Rheumatologen. Die Ergebnisse unterstreichen das Potenzial solcher Systeme, die Diagnostik zu beschleunigen und den Zugang zu einer hochwertigen Versorgung zu verbessern. (3)

Prof. Dr. med. Herbert Kellner

Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Gastroenterologie
und Ärztlicher Leiter der Abteilung Rheumatologie
Romanstr. 9, 80639 München

Quellen:

- 1 Sereda D et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0234
- 2 Ramirez J et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0227
- 3 Frederiksen BA et al, *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. L20

SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES

Neue Erkenntnisse vom ACR-Kongress 2024

Der letzte amerikanische Rheumatologiekongress („ACR Convergence“) fand vom 14. bis 19. November 2024 in Washington, D.C. statt. Diese Konferenz bot eine Vielzahl von wissenschaftlichen Sitzungen und Posterpräsentationen. Zu den Höhepunkten gehörten – wie immer – die Plenarsitzungen und die Posterpräsentationen. Highlights auf dem Gebiet des systemischen Lupus erythematodes (SLE) waren neue ACR-Richtlinien für das Management der Lupusnephritis und – wie nunmehr schon seit gut zwei Jahren – die CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung schwerer SLE-Fälle (und anderer Kollagenosen).

Neue ACR-Richtlinien für die Behandlung der Lupusnephritis

Die neuen ACR-Richtlinien für das Management der Lupusnephritis (LN), die auf der ACR Convergence 2024 vorgestellt wurden, haben zum Ziel, die Nierenfunktion zu erhalten, die Morbidität und Mortalität einer chronischen Nierenerkrankung zu reduzieren und die Toxizität der Medikamente zu minimieren.

Screening und Diagnose

Es wird empfohlen, SLE-Patienten ohne bisher bekannte Nierenbeteiligung alle 6 bis 12 Monate auf das Vorliegen einer Proteinurie zu screenen. Bei V. a. LN (bei einem sog. nephritischen Urnsediment, einer Eiweißausscheidung im Urin von $>0,5$ g/g und/oder einer nicht anderweitig zu erklärenden Einschränkung der Nierenfunktion) sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. Dies nicht nur, um eine LN zu bestätigen, sondern insbesondere, um deren Aktivität und Prognose besser beurteilen zu können und so die Behandlung besser zu steuern.

Therapieempfehlungen

Bereits vor Erhalt des Ergebnisses einer Nierenbiopsie sollte eine **i.v. Glukokortikoid (GK)-Stoßtherapie** mit 250-1.000 mg/Tag über 1-3 Tage verabreicht werden. Die immunsuppressive Behandlung der proliferativen LN der Klasse III/IV (auch in Kombination mit Klasse V) sieht standardmäßig eine **Dreifachkombination von GK, Mycophenolat und entweder Belimumab oder einem Calcineurin-Inhibitor (CNI)** vor, letztere bevorzugt, wenn eine deutliche Proteinurie (>3 g/g) besteht, Belimumab eher bei auch aktiven extrarenalen Manifestationen. Die Behandlung mit **niedrig-dosiertem Cyclophosphamid (CYC; „Euro-Lupus“)** anstelle von Mycophenolat wird **„alternativ“** empfohlen, in der Dreifachkombination aber nur mit Belimumab (da RCTs zum Einsatz von CYC in Kombination mit CNI fehlen). Eine Zweifachkombination ohne Belimumab oder CNI wird empfohlen, wenn diese nicht verfügbar sind oder nicht vertragen werden. Neben einer (starken) Empfehlung zu einer Begleittherapie mit **Hydroxychloroquin (HCQ) und Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)** wird eine sog. „bedingte“ Empfehlung für eine **niedrigere GK-Dosierung** (nach anfänglich hoch-dosierter i.v.-Pulstherapie, s. o.) gegeben, um deren Toxizität zu minimieren, beginnend mit nur 0,5 mg/kg/Tag Prednison (max. 40 mg täglich) und Re-



Prof. Dr. Christof Specker

duktion auf eine Prednison-Zieldosis von max. 5 mg/Tag innerhalb von max. 6 Monaten.

Die Behandlung der **reinen Klasse V LN** soll bei deren Beginn oder Schub ganz ähnlich erfolgen, wobei aber einem CNI gegenüber Belimumab der Vorzug gegeben wird. Bei **refraktären Fällen** wird eine Eskalation auf Anti-CD20-Antikörper und nicht mehr die hoch-dosierte CYC-Therapie empfohlen.

Dauer der Behandlung

Die Therapie soll insgesamt **wenigstens 3-5 Jahre** andauern, wobei die „Erhaltungstherapie“ nach der Induktionsphase nur noch mit Mycophenolat (oder ersatzweise mit Azathioprin) erfolgt. Es wird auf die Bedeutung einer regelmäßigen Überwachung und die Fortführung von HCQ (und RAAS-Inhibitoren bei Proteinurie) verwiesen.

Abweichungen gegenüber den EULAR-Empfehlungen

Die Abweichungen gegenüber den letzten EULAR-Empfehlungen von 2023/24 (1) sind nur gering. Eine reduzierte GK-Dosis wurde auch hier schon empfohlen, wie auch eine i.v.-Pulstherapie zu Beginn der Behandlung. Neu ist, diese bereits explizit zu empfehlen, wenn man noch auf das Ergebnis einer Nierenbiopsie wartet. Eine Empfehlung zur direkten Dreifachkombination mit GK, MMF und Belimumab oder einem CNI, wurde in den EULAR-Recommendations so nicht gegeben, hier konnte deren zusätzlicher Einsatz auch vom ersten Ansprechen auf die Zweifachtherapie abhängig gemacht werden. Die Empfeh-

lungen zur Therapiedauer unterscheiden sich nicht wesentlich, in den ACR-Empfehlungen wird diese mit insgesamt 3-5 Jahren angegeben, in den EULAR-Empfehlungen mit mindestens 3 Jahren nach Erreichen einer Remission. Der deutlichste Unterschied ist sicher in der hier nur noch untergeordneten Bedeutung von CYC zu sehen, das hier lediglich in Form des niedrig-dosierten Euro-Lupus-Protokolls als „Alternative“ zur Standardtherapie mit Mycophenolat vorgesehen ist und gar nicht mehr als Hochdosistherapie (NIH-Protokoll), welche in den EULAR-Empfehlungen bei hoch-aktiver LN empfohlen wird. Gleiches gilt für die Eskalations-Option, für welche in den ACR-Empfehlungen nur noch eine Anti-B-Zelltherapie aufgeführt ist. Da die neuen ACR-Empfehlungen bislang nur auf dem Kongress (in einer Hauptsitzung) vorgestellt wurden und noch nicht als Paper publiziert sind, kann dieser Vergleich noch unvollständig sein.

Neue Therapien für den SLE

Dapirolizumab: Co-Stimulationsblockade von CD40-CD40-Ligand

Die ersten Versuche einer zielgerichteten Therapie beim SLE gehen bis in die späten 1990er Jahre zurück und versuchten eine Co-Stimulationsblockade von CD40 und CD40-Ligand zwischen T- und Makrophagen bzw. auch B-Zellen zu nutzen. Ein Anti-CD40-Ligand-Antikörper bot zwar Hinweise für eine Wirksamkeit, wurde aber wegen thromboembolischer Ereignisse nicht weiter verfolgt. (2) Später zeigte sich, dass diese Begünstigung von Thrombosen wahrscheinlich durch Interaktion des Fc-Teils des monoklonalen Antikörpers mit dem FC γ -Rezeptor der Thrombozyten bedingt ist. Mit Dapirolizumab pegol (DZP), einem pegylierten monoklonalen Anti-CD40-Ligand Fab-Fragment (ohne Fc-Teil), sollte es keine Interaktion mit den FC γ -Rezeptoren auf Thrombozyten geben, was sich in einer ersten Phase-I-Studie auch bestätigte. (3) Daraufhin erfolgte ein Phase-IIb-Studie mit verschiedenen Dosen von DZP bei SLE. (4) Jetzt wurden als Late-breaking Abstract die Ergebnisse einer Phase-III-Studie zum Einsatz von DZP bei SLE vorgestellt. (5)

PHOENYCS GO war eine weltweite 48-wöchige, randomisierte, placebokontrollierte Studie, in welcher 321 Patienten (ca. 93 % Frauen, im Mittel ca. 42 Jahre, initialer SLEDAI-2K ca. 11) randomisiert entweder i.v. DZP (24 mg/kg plus Standard-of-Care [SoC]-Medikation; n=213) oder Placebo (PBO + SoC; n=108) alle 4 Wochen erhielten. Eine relativ rasche Reduktion von GK war Teil des Behandlungsprotokolls. Insgesamt schlossen 90 % der Patienten unter DZP (+SoC) und 84 % unter PBO (+SoC) die Studie bis Woche 48 ab. Der primäre Endpunkt einer sog. BICLA-Response zu Woche 48 wurde in 49,5 % (103/208) der Patientinnen unter DZP gegenüber 34,6 % (37/107) unter PBO erreicht ($p=0,0110$) (Abb. 1). Bei den mit DZP Behandelten wurden gegenüber PBO auch mehrere sekundäre Endpunkte signifikant erfüllt, darunter das SRI-4-Ansprechen (Abb. 1), es kam zu 50 % weniger Krankheitsschüben. Von den Patientinnen mit einer GK-Dosis von $>7,5$ mg/Tag zu Beginn konnten 72 % (76/105) diese in Woche 48 auf $\leq 7,5$ mg/Tag reduzieren gegen-

über 53 % (27/51) unter PBO (nominal $p=0,0404$). Ein höherer Anteil der Patienten, die DZP erhielten, hatte mindestens ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (TEAE; DZP + SoC: 82,6 %; PBO + SoC: 75,0 %); der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden TEAEs war jedoch geringer als unter PBO (DZP + SoC: 9,9 %; PBO + SoC: 14,8 %). Opportunistische Infektionen wurden bei 2,8 bzw. 0,9 % der Patienten unter DZP + SoC bzw. PBO + SoC gemeldet. Es gab ein thromboembolisches TEAE (Myokardinfarkt) und einen Todesfall (aufgrund Gangrän-bedingter Sepsis) bei Patienten mit prädisponierender Anamnese, die DZP + SoC erhielten.

KOMMENTAR: Diese erfolgreiche Phase-III-Studie dürfte zu einer Zulassung von Dapirolizumab (zunächst in den USA) führen. Eine Einordnung dieses neuen Wirkprinzips in den Therapiealgorithmus des SLE ist aber noch nicht möglich, nicht zuletzt, weil es sich bei den Patientinnen dieser Studie nicht um höhergradig aktive Lupus-Fälle gehandelt zu haben scheint.

Kurzes Update zu Obinutuzumab

Im letzten Frühsommer erschienen erste Pressemeldungen über einen erfolgreichen Ausgang der Phase-III-Studie REGENCY zum Einsatz von Obinutuzumab (Anti-CD20) bei der Lupusnephritis. Die Studie ist aber noch nicht veröffentlicht und wurde jetzt auch auf dem ACR noch nicht vorgestellt (wäre als Late-breaking Abstract sicher angenommen worden). Hierzu gab es nur ein Poster zu einer Post-hoc-Auswertung der vorherigen Phase-II-Studie NOBILITY. (6) Mit der Zulassung dieser Anti-B-Zelltherapie der nächsten Generation für die Behandlung der LN ist aber zu rechnen, wenn die Studie in diesem Jahr veröffentlicht worden ist.

CAR-T-Zelltherapie

Auch auf der ACR Convergence 2024 standen die Ergebnisse der (verschiedenen) CAR-T-Zelltherapien und anderer neuer „zellulärer“ Therapieansätze wieder im Zentrum des Interesses. →

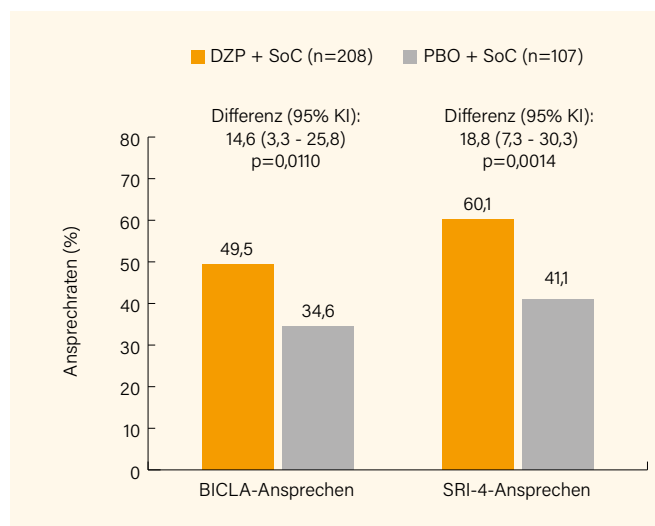


Abb. 1: BICLA-Response (primärer Endpunkt) und SRI-4-Response zu Woche 48 unter Dapirolizumab (DZP +SoC) gegenüber Placebo (PBO +SoC) (5)

Eine ganze Sitzung zu diesen neuen Therapien wurde von den Erlanger Kollegen mit vier von sechs Präsentationen bestritten (die anderen beiden kamen aus der Johns Hopkins University in Baltimore und waren nicht minder interessant).

Melanie Hagen aus der Arbeitsgruppe von Georg Schett in Erlangen stellte die Ergebnisse der CAR-T-Zelltherapie von inzwischen 35 Patientinnen und Patienten im sog. Compassionate Use Programm (Fa. Miltenyi) mit verschiedenen, schweren, zuvor therapierefraktären Autoimmunerkrankungen (SLE, n=19; autoimmune Myositis [AIM], n=5; systemische Sklerose [SSc], n=11) vor. (7) Alle behandelten Patienten befinden sich seitdem in therapiefreier Remission, bis auf einen Patienten mit einer AIM, welcher nach über einem Jahr ein Rezidiv entwickelte. Das in der Hämatologie bekannte, therapieassoziierte Cytokine-Release-Syndrom (CRS) und ein Immunzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) war bei CAR-T-Zelltherapie von Autoimmunerkrankungen seltener und vor allem in der Schwere geringer ausgeprägt. An schwereren Infektionen wurden sechs Pneumonien verzeichnet.

Ergebnisse von 17 Patienten der prospektiven Phase-I/II-CASTLE-Basket-Studie aus Erlangen zur CAR-T-Zelltherapie bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen (wieder SLE, AIM und SSc) stellte Georg Schett vor. (8) Alle sieben SLE-Patienten, die an der Studie bislang teilnahmen, erreichten eine Remission und konnten ihre immunsuppressive Therapie absetzen. CRS und ICANS waren auch hier seltener und leichter und wurden in der Hälfte der Fälle (8/17) mit Tocilizumab behandelt.

Georg Schett stellte dann auch noch die ersten Ergebnisse einer laufenden, offenen Phase-I-Studie (Breakfree-1) mit einem anderen CAR-T-Zellprodukt vor (9), bei welchem ein anderes Verfahren für die Expression des gegen CD19 gerichteten CAR-T-Rezeptors auf den T-Zellen der Patienten eingesetzt wird und welches deutlich weniger Zeit für die Herstellung der CAR-T-Zellen benötigt. Das könnte neben den rein zeitlichen und logistischen Vorteilen auch erlauben, mit weniger zu infundierenden CAR-T-Zellen arbeiten zu können. Vor der Leukapherese wurden bei den Patienten alle Therapien abgesetzt und sie erhielten bereits 2-7 Tage nach einer 3-tägigen Konditionierung mit Fludarabin (30 mg/m²) und CYC (300 mg/m²) die einmalige Infusion mit CAR-T-Zellen. Bislang wurden 15 Patienten mit SLE (n=11), SSc (n=3) und AIM (n=1) behandelt. Trotz Absetzen der Therapie kam es bei allen SLE-Patientinnen zu einem deutlichen SLEDAI-Rückgang, Anti-dsDNA-Antikörper und Komplementwerte normalisierten sich bei 6 von 7 SLE-Patienten mit einem für die Auswertung ausreichend langen Follow-up.

Compound-CAR-T-Zellen

Die Behandlung schwerer SLE-Fälle in China mit sog. Compound-CAR (cCAR)-T-Zellen, welche separat chimäre Antigenrezeptoren (CAR) für BCMA und für CD19 auf der CAR-T-Zell-Oberfläche exprimieren, fand schon auf dem EULAR 2024 viel

Beachtung (10) und wurde auf dem ACR „nur“ als Poster präsentiert (11), obwohl das Unternehmen, welches das Produkt herstellt (oder lizenziert hat?) aus den USA kommt.

Zwischen Juni 2022 und Februar 2023 wurden nun 12 (10 weiblich) chinesische Patienten mit refraktärer LN der Klasse III-V im Alter von 17-58 Jahren und einer mittleren Krankheitsdauer von 8 Jahren mit diesen cCAR-T-Zellen behandelt. Da zuvor auch schon einzelne Patienten mit NHL (± Lupus) hiermit behandelt wurden, fußt die Safety-Analyse auf bislang 18 Behandlungen mit einer Nachbeobachtung von ≥12 Monaten. Ab Tag -15 wurden die GK reduziert und ab Tag -6 (1 Woche vor der Gabe der cCAR-T-Zellen) wurden alle (!) Medikamente (Immunsuppressiva, HCQ, GK, Biologika) abgesetzt. Die Konditionierung erfolgte dann nur mit CYC in vergleichsweise niedriger Dosierung (3 Tage jeweils 300 mg/m² KOF). Am Tag 0 wurden dann 3x 10⁶ cCAR-T-Zellen infundiert. In dem Protokoll war keine weitere Medikation mehr vorgesehen, bis auf ivIgG „as needed“ (was schon darauf hinweist, worauf man zu achten hatte).

Die SLE/LN-Aktivität hat sich nach der cCAR-Behandlung bei allen 12 Patienten deutlich verbessert und sämtliche Autoantikörper normalisierten sich. Die Proteinurie sank von durchschnittlich 1.744 auf 163 mg/Tag, die UPCR von 0,7 auf 0,15. 10/12 weisen auch mehr als 2 Jahre nach der Behandlung eine Vollremission auf: bei einem Ausgangswert des SLEDAI-2K von durchschnittlich 9,5 (4-16), lag dieser bei 10/12 Patienten nach einem und zwei Jahren bei 0 Punkten. Eine persistierende Proteinurie wurde als „Damage“ eingestuft und wegen nicht erneuter Nieren-PE mit 4 Punkten im SLEDAI gewertet und einer mit 2 Punkten, da er noch ein vermindertes Komplement aufwies. Zwei Patientinnen weisen nun schon eine therapiefreie Vollremission und vollständige Seronegativität im 5. Jahr nach der Behandlung auf und eine im dritten Jahr. Eine Patientin entwickelte 17 Monate nach der Behandlung wieder einen messbaren ANA-Titer und einen Sm-Antikörper, der vor der Behandlung nicht vorhanden gewesen sei.

Die cCAR-T-Zelltherapie sei gut vertragen worden, sAEs wurden nicht verzeichnet. Zu Fieberreaktionen kam es in 80 % der Fälle, bei allen zu einer (deutlichen) Hypogammaglobulinämie. Ein CRS trat in 90 % der Fälle auf, in keinem aber über Grad 1 hinaus. Neurologische Nebenwirkungen (ICANS) wurden nicht verzeichnet. Eine in 50 % der Fälle aufgetretene Anämie, Leuko- und Lymphopenie (CYC?), hatte sich nach einem Monat regelhaft normalisiert. An Infektionen wurde außer COVID-19 nur ein Harnwegsinfekt registriert.

Allogene CD19-CAR-NK-Zellen

Ob man auch allogene CAR-Zellen zur SLE-Therapie einsetzen kann, untersuchte eine chinesischen Arbeitsgruppe, die Arbeit wurde als Late-breaking Abstract vorgestellt. (12) Hier wurden aber keine allogenen CAR-T-, sondern CAR-NK-Zellen (natürliche Killerzellen) eingesetzt, deren CAR auch gegen CD19 gerichtet ist. Der Vorteil allogener CAR-Zellen bestünde vor allen

Dingen darin, dass man diese „auf Halde“ mit weniger Aufwand und Kosten produzieren und logistisch einfacher verabreichen kann. Bislang wurden 22 Fälle mit aktivem, refraktärem SLE (9 mit LN) mit diesen allogenen CAR-NK-Zellen behandelt (auch hier nach Konditionierung mit CYC und Fludarabin). Bemerkenswert ist, dass bei 16 Patientinnen unter den Vortherapien auch das hoch-potente Telitacicept (Anti-APRIL) aufgeführt war.

Es wurden bei den CAR-NK-Zellen weniger therapieassoziierte Nebenwirkungen (CRS, Infektionen) verzeichnet als in den bisher veröffentlichten Fallserien der CAR-T-Zelltherapie (Cave: indirekter Vergleich), wobei die Wirkung ähnlich gut gewesen sein soll. Allerdings erreichten von den bislang 8 Patienten mit einem Follow-up von >6 Monaten „nur“ 50 % (4/8) eine DORIS-Remission und 75 % (6/8) eine niedrige Krankheitsaktivität (LLDAS). Auch die serologische Response zeigte keinen so deutlichen Effekt wie bei den bisherigen autologen CAR-T-Zelltherapien.

Bi-spezifische T-Zell Engager

Bi-spezifische T-Cell Engager (BiTEs) sind künstlich hergestellte, monoklonale Antikörper, die zwei verschiedene Zielstrukturen gleichzeitig binden können. Ein Teil des BiTE-Antikörpers bindet an ein Oberflächenprotein der T-Zellen, üblicherweise den CD3-Rezeptor, während der andere Teil an ein spezifisches Antigen auf der Zielzelle, wie z. B. einer B-Zelle, bindet. Hierdurch wird eine Verbindung zwischen der Zielzelle und der T-Zelle hergestellt, wodurch diese T-Zelle aktiviert wird. Dies führt zur Freisetzung von zytotoxischen Proteinen wie Perforin und Granzymen, die den programmierten Zelltod (Apoptose) der Zielzelle auslösen. BiTE-Antikörper werden in der Tumorthherapie eingesetzt, um gezielt Tumorzellen zu zerstören. Dieses Prinzip einer zielgerichteten „intrinsischen“ Zelltherapie auch bei (B-Zell getriebenen) Autoimmunerkrankungen einzusetzen, lag nahe und wieder waren es deutsche Arbeitsgruppen in München, Berlin und Erlangen, welche BiTEs erstmalig bei rheumatischen Erkrankungen eingesetzt haben, und zwar bei der SSc (13), der rheumatoiden Arthritis (14) und dem SLE. (15) Dies fand auf dem EULAR- und auf dem DGRh-Kongress bereits große Beachtung.

Laura Bucci, Erlangen, stellte auf dem ACR ein Poster mit Sicherheitsdaten einer Behandlung von 12 Patienten (9 RA, 1 SSc, 1 AIM, 1 Sjögren-Syndrom [SjS]) mit Blinatumomab (n=7) oder Teclistamab (n=4) vor. Ein CRS trat in 3 Fällen (1x Grad 1, 2x Grad 2) auf und wurde mit einmaliger Tocilizumab-Gabe behandelt. ICANS wurden nicht verzeichnet. Relativ häufig (5/12) kam es zu Infektionen leichterer Art, in drei Fällen im Kontext eines überschießenden Abfalls der Immunglobuline. (16)

Über den ersten Einsatz von Teclistamab beim SLE (15) berichtete Tobias Alexander, Berlin bereits auf dem DGRh-Kongress 2024. Bei der ACR Convergence stellte eine Arbeitsgruppe aus China in einem Late-Breaking Abstract Ergebnisse einer kleinen Fallserie vor (17): 6 SLE-Patientinnen (21-45 Jahre), davon fünf mit LN und eine mit ZNS-Lupus wurden mit dem neuen Konstrukt „A319“ behandelt, das (wie Blinatumomab) gegen CD19 und CD3 gerichtet ist. Alle Patienten reagierten mit Fieber (I°- II°), an Infekten wurde eine Phlebitis an der Zugangsstelle für die Infusion und ein viraler Infekt der oberen Luftwege verzeichnet. Es sei zu keinem CRS oder ICANS gekommen. Alle Patientinnen zeigten unter der Therapie erwartungsgemäß einen deutlichen Abfall der Immunglobuline aber auch der Anti-dsDNA-Antikörper sowie einen deutlichen Rückgang des SLEDAI-Aktivitätsscore von durchschnittlich 14 (8-20) auf 4 nach 4-12 Wochen.

KOMMENTAR: Man sieht, dass CAR-T-Zellen nicht gleich CAR-T-Zellen sind. Neben unterschiedlichen Konstrukten für die Expression der CAR, ist die Adressierung unterschiedlicher Antigene (z. B. nicht nur CD19, sondern auch BCMA) von Bedeutung. Auch der Einsatz bi-spezifischer bzw. cCAR-T-Zellen – wie sie in der Hämatologie bereits zum Einsatz kommen – könnte zusätzliche Therapieoptionen oder -intensitäten öffnen. Allogene CAR-T-Zellen böten die Aussicht auf geringere Therapiekosten und eine einfachere Verfügbarkeit. Nicht zuletzt bleibt abzuwarten, inwieweit BiTE-Antikörper nicht eine ähnliche Potenz bei deutlich einfacherer Herstellung und Anwendung bieten.

Immunologisch noch komplexer und weiter in die Zukunft gerichtet sind Versuche, die Selektivität der neuen „zellulären“ Therapien dadurch zu steigern, dass man nicht mehr alle Zellen, die CD19 oder BCMA exprimieren, sondern nur autoreaktive B-Zellen attackiert. Diese vielversprechenden Ansätze befinden sich allerdings noch im präklinischen Stadium (siehe Abstracts 1751 und 1752). Es bleibt auf jeden Fall spannend und mit den „zellulären Therapien“ genannten Prinzipien scheint sich ein neues, vielversprechendes Kapitel in der Therapie schwerer systemischer Autoimmunerkrankungen zu öffnen. ○

Prof. Dr. med. Christof Specker

Klinik für Rheumatologie & Klinische Immunologie
Evangelisches Krankenhaus,
Pattbergstraße 1-3, 45239 Essen

VASKULITIDEN

Neue Erkenntnisse aus Therapiestudien gewonnen

Recht viele interessante Erkenntnisse bot der ACR Convergence 2024 vor allem zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV), insbesondere zur Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) sowie auch der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), der Polymyalgia rheumatica (PMR) und – mit Abstrichen – auch der Riesenzellarteriitis (RZA). Einige der Studien lieferten direkt für die Praxis relevante Ergebnisse.

ANCA-assoziierte Vaskulitiden

TAPIR-Studie: Low-dose-GK in der Remissionserhaltung bei GPA?

Zunächst zur GPA und der Frage, ob man in der Remissionserhaltung bei GPA auch ohne Low-dose-Glukokortikoide (GK) auskommt. Hierzu wurden in der randomisiert-kontrollierten TAPIR-Studie 143 Patienten in Remission (BVAS/WG=0) und auf 5-20 mg/Tag Prednison nach einem GK-Tapering auf 5 mg/Tag im Verhältnis 1:1 auf die Fortführung von Prednison 5 mg/Tag oder ein Absetzen (Ausschleichen auf 0 mg bis Woche 4) bis Monat 6 randomisiert (andere Immunsuppressiva wurden beibehalten, z. B. Rituximab).

Den primären Endpunkt, die Rezidivrate in Monat 6, definiert als ärztliche Entscheidung, die GK-Dosis aufgrund Verschlechterung der GPA zu erhöhen, erreichten im 0 bzw. 5 mg-Arm 15,5 vs. 4,2 % der Patienten (Odds Ratio, OR 4,22; $p=0,0227$). Jedoch zeigte sich bei Patienten auf Rituximab keine signifikante Differenz zwischen 0 und 5 mg GK (8,8 vs. 6,1 %; OR 1,50; $p=0,667$), wohl aber bei jenen, die dieses nicht erhielten (20,0 vs. 2,6 %, OR 9,50 $p=0,023$) (Abb.). Die Zeit bis zum Rezidiv war im 0 mg-Arm signifikant kürzer ($p=0,026$), jedoch handelte es sich meist um leichte Rezidive (93 %). Schwere unerwünschte Ereignisse und Infektionen waren im 0 mg-Arm etwas häufiger. Als Fazit bleibt somit, dass mit Low-dose-GK im Vergleich

zu deren Absetzen mehr (leichte!) Rezidive verhindert werden können, aber nur, wenn kein Rituximab eingesetzt wird. Manches spricht also für ein Absetzen von Low-dose-GK, bei GPA-Patienten ohne Rituximab-Erhaltung könnten sie aber eine Option sein. (1)

EGPA: Aktuelle Daten zu Cyclophosphamid und Tezapelumab

Zwei französische Target-Trial-Emulationen zum Vergleich von GK allein versus GK in Kombination mit Cyclophosphamid (CYC) bei EGPA-Patienten mit schlechter (Five Factor Score, FFS ≥ 1) oder guter Prognose (FFS =0) bestätigen die übliche Praxis. Im ersten Fall wird in Leitlinien eine Kombination aus GK und CYC, im zweiten Fall eine GK-Monotherapie empfohlen – beides aber bei sehr limitierter Evidenz. Auf Basis einer großen retrospektiven europäischen Datenbank gingen in die erste Studie 209 EGPA-Patienten mit schlechter Prognose ein, von denen 26 % nur GK und 74 % GK plus CYC erhalten hatten. Outcomes waren alle bzw. schwere Rezidive, Tod nach 12 Monaten und GK-abhängiges Asthma und/oder HNO-Manifestationen nach 24 Monaten. In einer Propensity-Score-Analyse war bei vergleichbarer Sicherheit das Risiko für alle Rezidive (Hazard Ratio, HR 0,24; $p=0,007$) und schwere Rezidive nach 12 Monaten (HR 0,24; $p=0,026$) sowie GK-abhängiges Asthma und/oder HNO-Manifestationen nach 24 Monaten (OR 0,30; $p=0,003$) unter GK plus CYC signifikant geringer. (2)

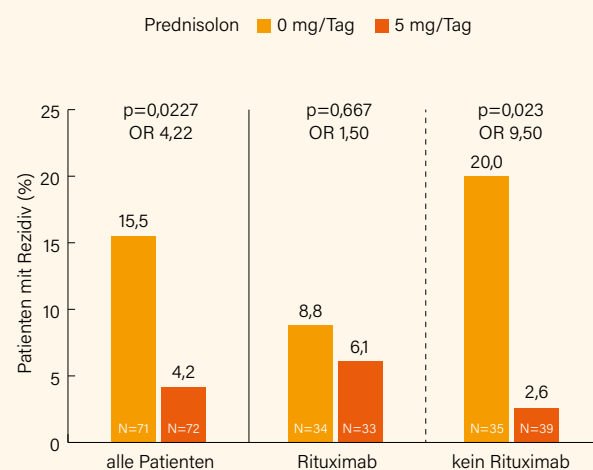


Abb.: TAPIR-Studie: Patienten mit Rezidiv bis Monat 6 unter Low-dose-GK oder abgesetztem GK insgesamt (li.) sowie in Subgruppen mit und ohne Rituximab-Erhaltungstherapie (2)

In die zweite Studie mit identischem Design gingen 250 EGPA-Patienten mit guter Prognose ein, 71 % hatten nur GK, 29 % GK plus CYC erhalten. Bei wiederum vergleichbarer Sicherheit war nach 12 Monaten das Risiko für alle (HR 1,74; $p=0,338$) und schwere Rezidive (HR 2,14; $p=0,267$) sowie GK-abhängiges Asthma und/oder HNO-Manifestationen nach 24 Monaten (OR 1,73; $p=0,068$) unter GK plus CYC versus GK allein nicht signifikant verschieden, dies galt auch für eine Subgruppe mit organbedrohenden Manifestationen. (3) Beide Studien bestätigen somit die Leitlinienempfehlungen.

Perspektivisch eine neue Option bei EGPA könnte der bei schwerem Asthma zugelassene TSLP (thymic stromal lymphopoietin)-Inhibitor Tezapelumab sein, eine Phase-IIb-Studie namens RACEMATE ist angelaufen. Genährt wird diese Hoffnung durch eine retrospektive, multizentrische Studie zu 10 primär aufgrund unkontrollierbarem Asthma mit Tezapelumab behandelten Patienten mit rezidivierender oder re-

fraktärer EGPA, von denen 100, 60 bzw. 20 % Benralizumab, Mepolizumab bzw. Dupilumab erhalten hatten. Bei relativ guter Verträglichkeit erreichten nach median 6 Monaten 62,5 % der Teilnehmer ein vollständiges (BVAS =0, Prednison \leq 4 mg/Tag) und weitere 12,5 % ein partielles Ansprechen (BVAS =0, Prednison $>$ 4 mg/Tag). Der mediane GK-Bedarf sank von 10 auf 0 mg/Tag, 50 % der Patienten konnten Prednison stoppen. Es kam zu zwei Rezidiven, weitere Daten zu dem TSLP-Inhibitor bleiben abzuwarten. (4)

Polymyalgia rheumatica

Eher zweifelhafter Nutzen von Methotrexat

Zweifel an steroidsparenden Effekten von Methotrexat (MTX) bei PMR verstärkt die 52-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte PMR MODE-Studie, in der 64 Patienten mit neu diagnostizierter PMR, die für $<$ 8 Wochen GK erhalten hatten, im Verhältnis 1:1 auf MTX 25 mg/Woche oder Placebo randomisiert wurden. Primärer Endpunkt war eine GK-freie Remission (PMR-AS $<$ 10) zu Woche 52, sekundäre Outcomes waren Rezidive, die kumulative GK-Dosis, Dosisadjustierungen und unerwünschte Ereignisse (UE). In die finale Analyse gingen 56 Patienten ein.

Im Ergebnis waren die Anteile von Patienten in steroidfreier Remission in Woche 52 unter MTX und Placebo vergleichbar (68 vs. 67 %; $p=0,48$). Auch bei den sekundären Endpunkten zeigten sich keinerlei signifikante Unterschiede, so etwa bei Patienten mit einem Rezidiv bis Woche 52 (70 vs. 68 %) oder in der kumulativen GK-Dosis über 52 Wochen (2.063 vs. 2.081 mg). Auch UE waren auf einem ähnlichen Niveau. Diese Studie zeigte somit keinen Effekt von MTX auf das Erreichen einer GK-freien Remission nach 52 Wochen bei Patienten mit neu diagnostizierter PMR. (5) Angesichts der Zulassung von Sarilumab (Tocilizumab wäre bei PMR nur off-label möglich) sollte, wie bereits in der neuen PMR-Leitlinie der DGRh empfohlen, die Interleukin (IL-6)-Rezeptorinhibition zur Steroideinsparung (bzw. bei GK-Versagen) gegenüber MTX präferiert werden.

Secukinumab oder JAK-Inhibition als mögliche Alternativen?

Auch jenseits der IL-6-Inhibition werden bei PMR Alternativen geprüft, so etwa derzeit der IL-17A-Inhibitor Secukinumab zur Steroideinsparung in der Phase-III-Studie REPLENISH (und bei RZA u. a. in der Phase-III-Studie GCAPTAIN). Nachdem bereits der Januskinase (JAK)-1-Inhibitor Upadacitinib seine Effektivität bei RZA unter Beweis gestellt hat, lag es nahe dieses Therapieprinzip auch bei PMR zu testen. So wurden in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten BACHELOR-Studie 34 Patienten mit früher, GK-naiver PMR ($<$ 6 Monate) und einem CRP PMR-AS $>$ 17 im Verhältnis 1:1 für 12 Wochen auf den JAK-1/2-Inhibitor Baricitinib (4 mg/Tag) oder Placebo (mit oralen GK als Rescue-Therapie bei hoher Krankheitsaktivität) randomisiert und dann für weitere 12 Wochen auf Baricitinib 2 mg oder Placebo (bis Woche 24). Subdeltaide GK-Injektionen zu Woche 0 und 4 waren erlaubt.

Der primäre Endpunkt, ein CRP PMR-AS \leq 10 ohne orale GK von Woche 0 bis 12, wurde unter Baricitinib mit 77,8 vs. 13,3 % ($p=0,0004$; adj. $p<0,0001$) signifikant erreicht – in Woche 24 waren es 88,9 vs. 14,3 %. In Woche 12 waren die ESR PMR-AS, ESR und VAS-Schmerz zwar signifikant niedriger unter Placebo versus Baricitinib ($p=0,02$, $p=0,02$ bzw. $p=0,03$), dafür erhielten die Patienten aber mehr GK und hatten unter Baricitinib eine bessere Lebensqualität im MCS SF36 and EQ-5D ($p=0,005$ bzw. $p=0,043$). Bis Woche 36 kam es zu keinem Flare. Die Verträglichkeit von Baricitinib war gut, es traten in diesem älteren Kollektiv keine schweren UE auf. Somit scheint Baricitinib (hier sogar als Monotherapie) eine über 36 Wochen anhaltend niedrige Krankheitsaktivität bei früher PMR zu ermöglichen. (6)

Riesenzellerarteriitis

SELECT-GCA-Studie: Update zu Upadacitinib bei RZA

Relativ wenige Neuigkeiten bot der ACR in puncto RZA: Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie SELECT-GCA zu Upadacitinib bei RZA war bereits als Late-breaker auf dem EULAR vorgestellt worden: Im Gesamtkollektiv zeigte Upadacitinib 15 mg/Tag eine im Vergleich zu Placebo überlegene Effektivität im primären Endpunkt einer anhaltenden Remission in Woche 52 (46 vs. 29 %; $p=0,0019$) und einer anhaltenden vollständigen Remission von Woche 12 bis 52 (37 vs. 16 %; $p<0,0001$).

Gemäß einer auf dem ACR präsentierten vertiefenden Analyse demonstrierte der JAK-1-Inhibitor auch in allen untersuchten Subgruppen (Alter, Geschlecht, de-novo vs. rezidivierende RZA, Vorgeschichte einer PMR, andere Baseline-Charakteristika) konsistente Vorteile im Hinblick auf das Erreichen einer anhaltenden (kompletten) Remission gegenüber Placebo. (7) Ob und wann sich dies angesichts der Sicherheitsbedenken in Bezug auf JAK-Inhibitoren bei älteren Patienten $>$ 65 Jahre in einer Zulassungserweiterung niederschlägt, bleibt noch abzuwarten. ○

Quellen:

- 1 Merkel P et al., *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0774
- 2 Sorin B et al., *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1599
- 3 Sorin B et al., *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1600
- 4 Poux M et al., *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1595
- 5 Bolhuis T et al., *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1697
- 6 Saraux A et al., *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 0858
- 7 Merkel P et al., *Arthritis Rheumatol* 2024; 76 (Suppl 9): Abstr. 1695

DIE INDUSTRIE-BERICHTE FINDEN SIE
IM INTERNET UNTER:
www.rheumamanagement-online.de/industrienachrichten.html



RFA aktuell

NEUE ZEITSCHRIFT FÜR
DIE RHEUMATOLOGISCHE
FACHASSISTENZ

Möchten Sie „RFA aktuell“ kennenlernen?
Mailen Sie Ihren Wunsch an info@wortreich-gik.de!

NEU



**ANZEIGEN IN DER STELLENBÖRSE
SIND FÜR BDRH MITGLIEDER
KOSTENLOS!**



FACHARZT FÜR INNERE MEDIZIN UND RHEUMATOLOGIE (M/W/D) IN ESSEN

Internistisch-rheumatologische Gemeinschaftspraxis mit 2 Ärzten sucht in Essen Facharzt (m/w/d) für Innere Medizin und Rheumatologie in Vollzeit/Teilzeit/zur flexiblen Nachfolge der Seniorpartnerin.

Wir freuen uns über jede Kontaktaufnahme

Dr. Monika Lautermann

d.m.lautermann@t-online.de

Tel 0172/4612867

www.rheumapraxis-essen.de

Rüttenscheider Str. 49, 45128 Essen



WEITERBILDUNGSASSISTENTEN IN MÜNCHEN (M/W/D) IN VOLLZEIT/TEILZEIT

für die Abteilung Rheumatologie Krankenhaus Neuwittelsbach, ab dem 01.06.2024 gesucht. Betreut werden vollstationäre Patienten sowie teilstationär Patienten in einer Rheumatagklinik (10 Plätze). Die volle Weiterbildungsermächtigung liegt vor.

Kontakt: Prof. Dr. med. Herbert Kellner

Krankenhaus Neuwittelsbach

Renatastraße 71a, 80639 München

hk@prof-dr-kellner.de, Tel. 089/13959 100



FACHARZT FÜR INNERE MEDIZIN UND WEITERBILDUNGSASSISTENT RHEUMATOLOGIE (M/W/D)

Gesucht wird eine Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin mit Interesse an der Behandlung rheumatologischer Krankheitsbilder und deren Begleiterkrankungen. Alternativ suchen wir eine(n) Weiterbildungsassistent:in in der Rheumatologie oder eine(n) subspezialisierten Rheumatologin/Rheumatologen.

Die Rheumatologische MVZ Dresden GmbH ist eine Lehrpraxis der Universität Dresden und zertifiziertes ambulantes osteologisches Schwerpunktzentrum nach DVO mit Betriebsstätten in Dresden, Meißen und Kamenz. Eine Verbundweiterbildungsbefugnis besteht für die Fächer Innere Medizin, Rheumatologie und Allgemeinmedizin.

Wir bieten geregelte Arbeitszeiten ohne Dienstverpflichtungen, leistungsorientierte Entlohnung und ein Wohlfühlarbeitsklima mit langfristiger Perspektive in modernen Praxisräumen. Legen Sie bei uns selbst die Schwerpunkte Ihrer beruflichen Entwicklung und Weiterbildung fest. Erhalten Sie spannende Einblicke in die Behandlung komplexer rheumatologischer Krankheitsbilder im Team mit unserem universitären ASV-Partner. Festigen Sie Ihr Wissen auf dem Gebiet rheumatologischer Co-Morbiditäten unter fachkundiger Anleitung der kardiologisch-/gastroenterologischen Belegärzte. Sammeln Sie Erfahrungen in der Gutachtertätigkeit, werden Sie Studienärztin/Studienarzt oder bilden Sie sich in der Osteologie weiter. Das hauseigene Spezial-Labor, Kapillarmikroskopie sowie umfassende Ultraschalldiagnostik runden das Behandlungsspektrum im MVZ ab. Und, was ebenfalls zählt, Sie leben in einer der schönsten Städte im deutschsprachigen Raum – Willkommen in Dresden! Bei der Suche nach einer Wohnung sind wir auf Wunsch gern behilflich ...

Kontakt

Rheumatologisches MVZ Dresden GmbH

Dr. med. Holger Schwenke

dr.hsch@web.de

www.rheuma-dd

STELLENANGEBOTE





FACHARZT FÜR INNERE MEDIZIN & RHEUMATOLOGIE IN BOCHUM (M/W/D) IN VOLLZEIT/TEILZEIT

Was erwartet Sie:

- Motiviertes Team in einem harmonischem Arbeitsklima (RFA fortgebildete Mitarbeiter)
- Optimale Standortbedingungen
- Facharzt- und Dienstleistungszentrum direkt an der Universitätsklinik KKB (RUB)
- Eigenes immunologisches Labor
- Eigenes Gelenk-MRT (O-Scan von Esaote)
- Sehr gute Gehaltskonditionen
- Parkplatz
- sehr gute öPNV-Anbindung in der Metropole Ruhrgebiet
- Großzügige Urlaubsregelung (inkl. Fortbildung)

Die Praxis ist schwerpunktmäßig eine Privatpraxis. Ein ½ internistischer Kassensitz ist vorhanden Praxisübernahme möglich, jedoch keine Voraussetzung

Qualifikation:

Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin & Rheumatologie
Ihre Bewerbung senden Sie bitte an: eva.kalthoff@rheumaticon.de

Bewerbungsadresse

rheumaticon
Dr. Ludwig Kalthoff
JosefCarrée Bochum
Gudrunstraße 56
44791 Bochum



FACHARZT FÜR RHEUMATOLOGIE UND WEITERBILDUNGSASSISTENT RHEUMATOLOGIE (M/W/D)

Für den Standort am Siegerlandflughafen unserer zum 1.1.2025 neu gegründeten Praxis „Rheumateam Lahn-Dill-Siegerland – Praxis für Rheumatologie und Infektiologie“ (aktuell noch PRAXIS DILLTAL – Rheumatologie) mit Praxen am Siegerlandflughafen (Burbach) und in Wetzlar suchen wir:

- eine/n Fachärztin/Facharzt für Rheumatologie mit Interesse, die rheumatologische Versorgung weiterzuentwickeln
- oder eine/n Weiterbildungsassistentin/-en Rheumatologie in fortgeschrittener Weiterbildung (24 Monate Weiterbildungsermächtigung in Hessen liegen vor)

Wir bieten:

- eine Arbeitsstelle mitten in der Natur (im Westerwald)
- gute Erreichbarkeit (über die A4/A45 von Köln, Mittelhessen und Ruhrgebiet): 10 Min. von der Abfahrt Haiger/Burbach (A45) entfernt
- Vereinbarkeit von Familie und Arbeit bei flexibel einteilbaren Arbeitszeiten
- mobiles Arbeiten: In der Praxis Laborwerte durchgehen, Briefe schreiben und Telefonate führen? Das geht auch im „Home office“! Mobile Zeiten für Verwaltungsarbeiten
- die Möglichkeit, Forschung und Lehre auszuüben: Universitäre Lehrpraxis, etablierte Studienpraxis mit mehreren Study nurses
- Mitarbeit in einem jungen motivierten Team
- eigenes Labor, moderne Ultraschallausrüstung, Kooperation mit Radiologie im Haus
- ein Team von motivierten RFAs zur Unterstützung

Ein Einstieg als Teilhaberin/Teilhaber unserer KV-übergreifenden Gemeinschaftspraxis ist nach Eingewöhnungszeit in Anstellung möglich.

Interessiert?

Melde Dich unter m.steinmueller@rheumateam.de

Wir freuen uns auf Dich!

Dr. med. Katrin Richter-Bastian
Dr. med. Mirko Steinmüller
FÄ für Innere Medizin und Rheumatologie





FA/FÄ FÜR INNERE MEDIZIN UND RHEUMATOLOGIE

WB-ASSISTENT/IN INNERE MEDIZIN UND RHEUMATOLOGIE (24 MONATE WEITERBILDUNGSERMÄCHTIGUNG)

Wir, das Rheumazentrum Lübeck, suchen Verstärkung für unsere Praxis in schönster zentraler Lage in Lübeck:

Wir schätzen die Arbeit im Team in einer modernen, immunologisch ausgerichteten Gemeinschaftspraxis mit Versorgung des kompletten Spektrums der Rheumatologie mit aktuell 4 FachärztInnen, einer Weiterbildungsassistentin und aktuell 6 MFAs und einer Auszubildenden. Wir sind ein motiviertes Team mit wertschätzendem Betriebsklima.

Wir bieten Notfallsprechstunden, RFA-Sprechstunden, ASV, eine große Infusionsambulanz, Punktionsraum, Sonographie an jedem ärztlichen Arbeitsplatz, Lungenfunktion und EKG, einen guten Austausch mit Teambesprechungen, regelmäßigen Ärztebesprechungen mit Fortbildung und Fallkonferenzen.

Wir arbeiten interdisziplinär im Lübecker Ärztenetz und in enger Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Lübeck (UKSH) und den RheumatologInnen in Schleswig-Holstein.

Umfangreiche Möglichkeiten zur Fort- und Weiterbildung sowie Kongressteilnahme unterstützen wir. Die Bezahlung erfolgt in Anlehnung an den Tarif der Universitätskliniken (TVÖ), wir bieten flexible familienfreundliche Arbeitszeiten.

Wir freuen uns über Ihr/Euer Interesse und Kontaktaufnahme unter

0451/61324630 oder -36 (Praxis) oder
0176/64083900 (Karen Herlyn) oder per mail an
dr.legler@rheumazentrum-luebeck.de
Karen Herlyn und Thomas Legler



FACHARZT FÜR INNERE MEDIZIN UND RHEUMATOLOGIE (M/W/D)

Als renommiertes MVZ für Rheumatologie suchen wir für unsere Standorte Landshut und Holzkirchen jeweils einen FACHARZT für Innere Medizin und Rheumatologie (m/w/d)

Werden Sie Teil unseres Teams! Sie erwartet ein modernes und wissenschaftlich geprägtes Arbeitsumfeld sowie ein anspruchsvolles und innovatives Aufgabengebiet. Sie verantworten die Indikationsstellung, die Organisation diagnostischer Maßnahmen, damit verbundene Therapien sowie die umfassende Dokumentation. Wir bieten Ihnen die Möglichkeit zur aktiven Mitgestaltung beim Aufbau unseres ambulanten rheumatologischen Praxisnetzes und bieten die Chance eine Standortleitung zu übernehmen.

Neben Ihrer fachlichen Kompetenz, sind Sie zugewandt und empathisch. Ihre strukturierte Arbeitsweise und Ihre Fähigkeit, wertschätzend im Team zu arbeiten, sind für uns von großer Bedeutung. Weiterbildungen und die Offenheit für Neues sind Teil Ihres beruflichen Selbstverständnisses.

Die Standortnähe vor den Toren Münchens bietet Ihnen und Ihrer Familie eine hohe Lebensqualität und vielfältige Freizeitmöglichkeiten. Als führendes MVZ bieten wir attraktive und leistungsbezogene Konditionen, die Ihre berufliche Entwicklung unterstützen. Darüber hinaus bieten wir Ihnen Hilfe bei der Wohnungssuche und allen weiteren Anliegen an.

Ihre Bewerbung erhalten wir gerne digitalisiert an

MVZ für Rheumatologie Dr. Martin Welcker
Bahnhofstraße 32, 82152 Planegg
Telefon für Rückfragen 0151/26888802
management@rheumatologie-welcker.de





FACHÄRZTIN/FACHARZT FÜR INNERE MEDIZIN UND RHEUMATOLOGIE (W/M/D) FÜR MODERNE PRAXIS IM ZENTRUM VON DORTMUND

Ihre Möglichkeit

- Enge, kollegiale Zusammenarbeit mit der Endokrinologie, Laboratoriumsmedizin und Humangenetik in unserem MVZ
- ASV Rheumatologie, Fibrosekonferenz
- Kooperation mit dem Klinikum Dortmund gGmbH, Klinikum der Universität Witten/Herdecke, Konsiliartätigkeit
- Teilnahme an der studentischen Lehre und wissenschaftlicher Tätigkeit, soweit gewünscht

Unser Wunsch

- Abgeschlossene Facharztausbildung (w/m/d) für Innere Medizin und Rheumatologie
- Sozial kompetente, patientenorientierte Persönlichkeit
- Bereitschaft zu Teamarbeit und Kooperation
- Hohe Motivation und Verantwortungsbewusstsein

Unser Angebot

- Attraktiver Arbeitsplatz im Zentrum von Dortmund in moderner, großzügiger Praxis
- Angestelltenverhältnis, ermöglicht Konzentration auf die Patientenversorgung, weitgehend ohne administrative Aufgaben
- Anspruchsvolle ärztliche Tätigkeit mit viel Zeit für Patientinnen/Patienten

- Ausstattung: Kapillarmikroskopie, (Arthro-) Sonografie, Osteodensitometrie (DXA), Dynamometrie, BIA-Messung (Sarkopenie)
- Überregional führendes Labor mit breitem immunologischem Analysespektrum
- Arbeitszeit flexibel möglich
- Teilnahme an nicht interventionellen Studien und nationalen Registern
- Regelmäßige Qualitätszirkel und Teamsitzungen für kollegialen Austausch
- Langfristige Entwicklungsperspektive
- Angemessene Bezahlung, 30 Tage Urlaub, zusätzliche Leistungen wie z.B. Krankenzusatzversicherung, Deutschlandticket als Jobticket, vergünstigtes EBike-Leasing

Ihre Bewerbung richten Sie bitte an:

demtroeder@labmed.de oder an:

*MVZ Dr. Eberhard & Partner Dortmund GbR (ÜBAG),
Zentrum für Endokrinologie, Diabetologie, Rheumatologie
z. Hd. Dr. med. Fank Demtröder
Silberstr. 22, 44137 Dortmund*



HIER STEHT EINE ANZEIGE.

HIER STEHT EINE ANZEIGE.