



Rheuma

MANAGEMENT

KREA T IV

EFF E KTIV

INNOV A TIV

KOM M UNIKATIV



BERUFSVERBAND
DEUTSCHER
RHEUMATOLOGEN e.V.

MITTEILUNGSORGAN DES BDRH | AUSGABE MÄRZ/APR 2023

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

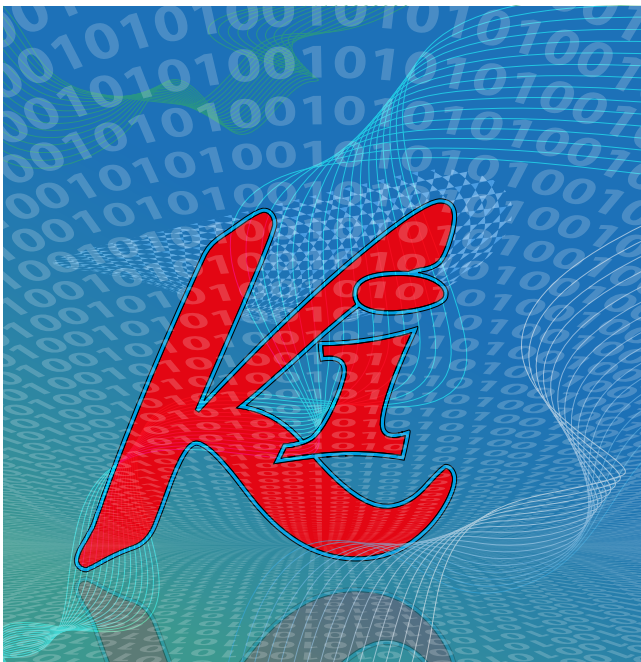
NÄCHSTE AUSGABE

Vorschau



BDRh-Kongress 2023

Update zu Digitalisierung, Patientenversorgung, Karriere in der Rheumatologie und Praxisübergabe



KI in der Medizin

Arztpraxis ohne Arzt? Eine Chance, dem Rheumatologenmangel zu begegnen?

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 · Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops, München · Prof. Dr. Joachim Sieper, Berlin · Prof. Dr. Christof Specker, Essen · Prof. Dr. Günter Neubauer, München

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

JAHRGANG 15 · 2-2023

ISSN 1868-6044

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: S. 17, 23 – ©Shutterstock, S. 27 – ©lev dolgachov/fotolia.com, S. 37, 56 – ©SPL

FREIE JOURNALISTEN: Dr. Beate Fessler (BF), Friederike Klein (FK)

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.

NEUE INFORMATIONSPLATTFORM

RFA aktuell: Die erste Fachzeitschrift für die Rheumatologische Fachassistenz

Schon im Jahr 2006 war erkennbar, dass die Rheumatologie in Deutschland an einem Missverhältnis zwischen realem Versorgungsbedarf und verfügbaren Ressourcen litt und sich diese Diskrepanz zukünftig eher verstärken würde. Eine Gruppe von Rheumatologen setzte sich daher seinerzeit zusammen, um ein Curriculum für die Ausbildung rheumatologischer Fachassistentinnen (RFA) zu entwickeln, die in den rheumatologischen Zentren für Entlastung sorgen sollten. Ein erster Kurs wurde damals mit Hilfe der Rheumaakademie ins Leben gerufen.

Als wir damals mit dieser Ausbildung begannen, waren wir keinesfalls davon überzeugt, dass sich dieses Konzept auf Dauer als tragfähig erweisen könnte. Die weitere Entwicklung hat uns jedoch eines Besseren belehrt. Immer neue Kurse wurden benötigt, weil sich immer wieder neue Kandidatinnen in der Rheumaakademie zur Teilnahme anmeldeten. Nach und nach wurde ein ausgedehntes Kursprogramm entwickelt, neben dem Grundkurs mit Refreshern und einem Pflegekurs, der später in den Aufbaukurs „RFA Plus“ überführt wurde. Unglaublich, aber wahr: Anfang dieses Jahres meldete die Rheumaakademie, dass nun die 2.000te rheumatologische Fachassistentin ihre Ausbildung absolviert hat. Parallel zu dieser Expansion erwies sich auch der parallel begründete Fachverband Rheumatologische Fachassistenz e.V. als ein blühendes Unternehmen!

Studien wie ERIKO und ERFASS belegen die Machbarkeit und den hohen Stellenwert der Delegation und die Umsetzbarkeit einer RFA-Beteiligung an der Patientenversorgung. Eine Reihe von rheumatologischen Praxen und Zentren praktizieren inzwischen mit Erfolg eine von Rheumatologen konzipierte und

überwachte Fachassistenz-Sprechstunde. Eine hohe Akzeptanz seitens der Patientinnen und Patienten und Unterstützung sowie Entlastung der Rheumatologinnen und Rheumatologen sind gut dokumentiert. Die steigende Bedeutung der Delegation ärztlicher Leistungen spiegelt auch der neu geschaffene RFA Award wider, der positive Beispiele einer gelungenen Teamleistung von Rheumatologinnen und Rheumatologen mit der RFA würdigt.

Angesichts dieser rasanten Entwicklung wird nun der nächste Schritt getan: Die Gründung einer Fachzeitschrift, „RFA aktuell“, durch den Wortreich-Verlag, die der nun etablierten Berufsgruppe der rheumatologischen Fachassistenz eine Kommunikationsplattform bietet. Auf dieser sollen sowohl Rheumatologinnen und Rheumatologen als auch die RFA die Möglichkeit des sachlichen Austauschs bekommen und Themen für die RFA wie die Weiter- und Fortbildung, Delegationsleistungen, RFA-Sprechstunden und nicht zuletzt natürlich ein Erfahrungsaustausch angeboten werden. Die erste Ausgabe erscheint pünktlich zum 18. BDRh-Kongress in Berlin Ende April, die zweite zum DGRh-Kongress in Leipzig.



Prof. Dr. Klaus Krüger

Parallel wird hierzu auch die Internetseite **www.delegation-rheumatologie.de** freigeschaltet.

Ich bin überzeugt davon, dass dieser Schritt sinnvoll ist und von Erfolg gekrönt sein wird! Der jungen Unternehmung ist viel Glück zu wünschen! ○

Prof. Dr. med. Klaus Krüger

Facharzt für Innere Medizin

und Rheumatologie

Praxiszentrum St. Bonifatius

St.-Bonifatius-Str. 5, 81541 München

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

Inhalt

- 05 NEUE INFORMATIONSPLATTFORM**
RFA aktuell: Die erste Fachzeitschrift für die
Rheumatologische Fachassistenz
Prof. Dr. Klaus Krüger

MITTEILUNGEN DES BDRH

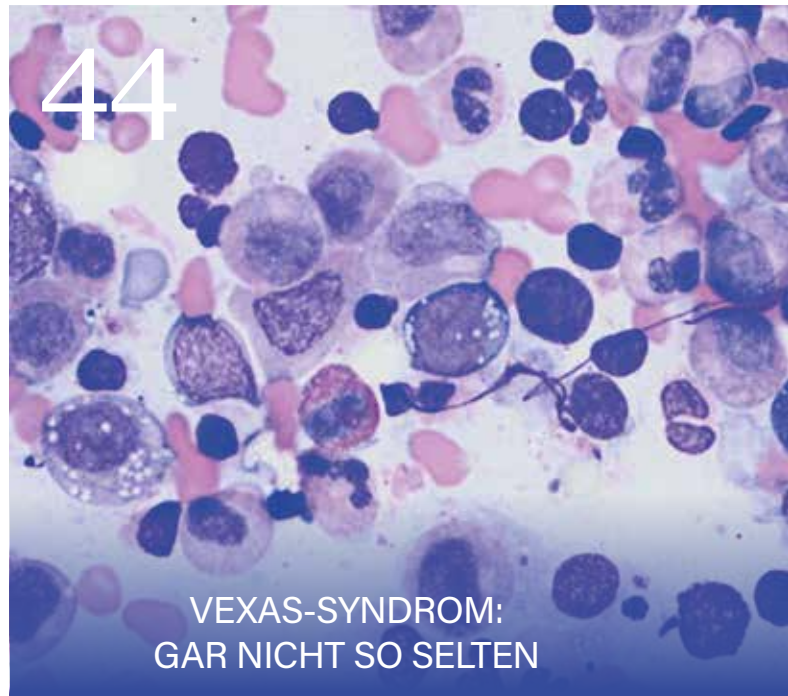
- 10 BDRh SERVICE GMBH**
Interaktive Broschüre
- 12 RECHT UND STEUERN**
Umsatzsteuerfallen für Rheumatologen
Rechtsanwalt Christian Koller
- 14 DIGITAL-GIPFEL RHEUMATOLOGIE**
Ausblick auf die Zukunft der
rheumatologischen IT
- 16 BERUFSPOLITIK KOMPAKT**
Neue Videos zu berufs- und
versorgungspolitischen Themen
- 16 RHEUMA VIDEO COACH**
Neues Videos für Rheumapatientinnen und
-patienten



- 17 STELLENBÖRSE**
- 26 DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
RHEUMATOLOGIE**
Empfehlungen zum Einsatz von JAK-Inhibitoren
- 37 GICHTARTHRITIS**
Neue Therapieoptionen am Horizont
- 43 BILDGEBENDE DIAGNOSTIK**
Mögliche Differenzialdiagnose
bei Rückenschmerz: Überbrückende
Spondylophytenbildung
Prof. Dr. Herbert Kellner
- 44 VEXAS-SYNDROM**
Vermutlich viel höhere Prävalenz als bislang
vermutet – Konsequenzen für die tägliche Praxis



DGRH: EMPFEHLUNGEN
ZU JAK-INHIBITOREN



VEXAS-SYNDROM:
GAR NICHT SO SELTEN

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

Inhalt

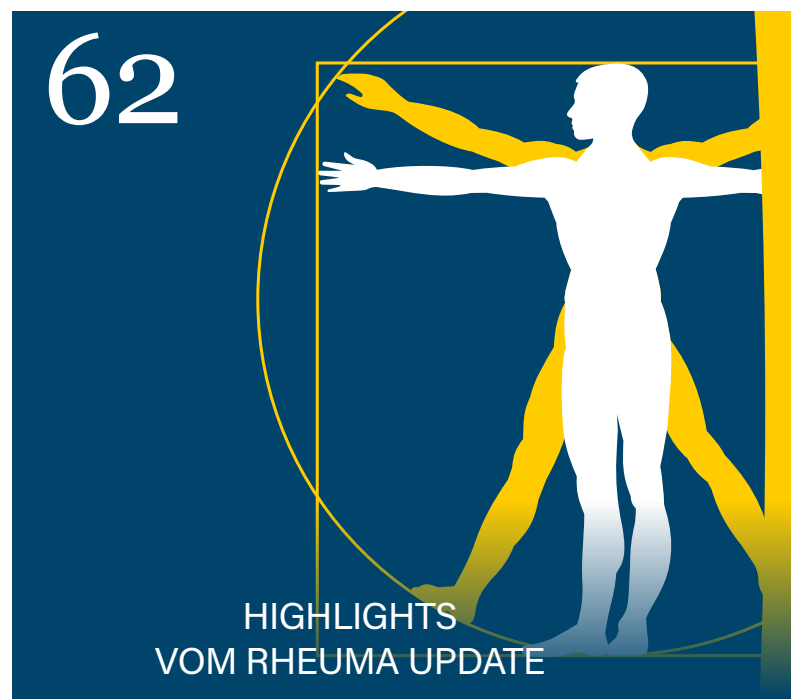
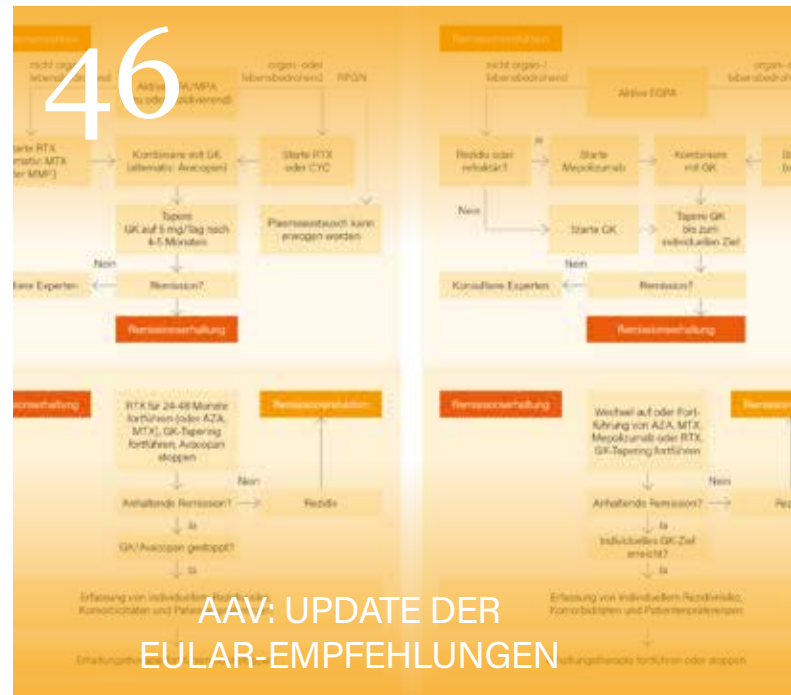
- 46 ANCA-ASSOZIIERTE VASKULITIDEN**
Update der EULAR-Empfehlungen 2022 veröffentlicht
- 50 RIESENZELLARTERITIS UND POLYMYALGIA RHEUMATICA**
Erstmals Treat-to-target-Empfehlungen veröffentlicht
- 56 SYSTEMISCHE SKLEROSE**
Neuartige Wirkprinzipien in Phase-II-Studien auf dem Prüfstand
- 60 IDIOPATHISCHE ENTZÜNDLICHE MYOPATHIEN**
Antisynthetase-Syndrom: Nächster erfolgreicher Einsatz von CAR-T-Zell-Therapie

RHEUMA UPDATE 2023

- 62 RHEUMA UPDATE 2023**
Highlights aus der Rheumatologie

INDUSTRIE-BERICHTE

- 68 RHEUMATOIDE ARTHRITIS**
Aktuelle Real-World-Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tofacitinib
- 70 AXIALE SPONDYLOARTHRITIS**
Geschlechtsspezifische Aspekte im Fokus
- 72 RHEUMATOIDE ARTHRITIS**
Bewährte Therapie mit Baricitinib – umfassende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit
- 74 AXIALE SPONDYLOARTHRITIS UND PSORIASIS-ARTHRITIS**
Head-to-head-Studien weisen den Weg
- 76 RHEUMATOIDE ARTHRITIS**
Früh mehr Remission mit Upadacitinib
- 79 SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES**
Treat-to-target-Ziele mit Anifrolumab erreichen



BDRH SERVICE GMBH

Interaktive Broschüre: Unsere Projekte im Überblick

Eine interaktive, neu erarbeitete Broschüre namens „Stark für die Rheumatologie“ bietet unter www.unserebroschuere.de/BDRh/WebView/ im Internet einen umfassenden Überblick zu den Leistungen und Projekten der BDRh Service GmbH.

Auf 60 Seiten finden sich ein interaktiver Überblick zur BDRh Service GmbH, der Geschäftsstelle unter der Leitung von Sonja Froschauer und deren Aufgaben, deren Engagement in der Berufspolitik, ihren Beitrag zur Unterstützung ihres Werdegangs als Rheumatologin/en einschließlich der Nachwuchs- und

Niederlassungsförderung und kollegialen Beratungsangeboten, Informationen zum Versorgungsatlas Rheumatologie, Fortbildungen und Videoprojekten, zum Innovationsfonds, Versorgungsverträgen bzw. -projekten, der digitalen Dokumentation in der Rheumatologie, dem Rheuma Video Coach und vielem mehr. ○



BUCHVORSTELLUNG

Ambulante spezialfachärztliche Versorgung: Grundlagen, Umsetzung, praktische Hilfen

Die ambulante spezialfachärztliche Versorgung (ASV) ist eine ambulante kooperative Versorgungsform, die Patienten mit seltenen oder komplexen Erkrankungen ein adäquates Versorgungsangebot unterbreiten soll.

Im Werk werden die entscheidenden Aspekte der ASV, insbesondere die Ausgestaltung der ASV-Richtlinie, der Konkretisierungen und der Appendizes, dargestellt. Darüber hinaus werden Best-Practice-Beispiele bezüglich des Anzeigeverfahrens und der laufenden Teilnahme, insbesondere Vertretungsregeln, Dokumentation, Abrechnung etc., dargestellt. Aus den Ergebnissen der Versorgungsforschungsstudie GOAL-ASV im Rahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) werden Rückschlüsse auf nötige Anpassungen und Empfehlungen zur Optimierung sowie der gesamten Ausgestaltung der ASV und ihrer künftigen Perspektive gezogen. ○



Dengler, R.; Froschauer, S.; Jenschke, C.; Rau, H.; Ca. 200 Seiten mit ca. 10 Abb., ca. 8. Tab., kartoniert; Kohlhammer Verlag; ISBN 978-3-17-042865-2; Preis: ca. 29,00 EUR; Erscheinungstermin April 2023

Autorenporträt: Prof. Dr. med. Robert Dengler ist Vorsitzender des Vorstands des Bundesverbandes ambulante spezialfachärztliche Versorgung e.V. (BV-ASV), Professor für Gesundheitsmanagement an der FOM München sowie Vorstand des BNHO; Sonja Froschauer, Dipl. Phys., ist geschäftsführendes Vorstandsmitglied des BV-ASV sowie Geschäftsführerin des Bundesverbandes Deutscher Rheumatologen e.V. (BDRh) sowie deren Service GmbH; RA Prof. Dr. Christoff Jenschke, LL.M., ist Justitiar des BV-ASV und Professor für Wirtschafts- und Gesundheitsrecht an der bbw Hochschule Berlin; PD Dr. med. Harald Rau ist stellv. Vorsitzender des BV-ASV sowie niedergelassener Arzt für Nuklearmedizin.

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

RECHT UND STEUERN

Umsatzsteuerfallen für Rheumatologen

Grundsätzlich sind die Umsätze aus der Tätigkeit als Arzt von der Umsatzsteuer befreit. Es gibt jedoch zahlreiche Ausnahmen. So laufen insbesondere Praxisgemeinschaften Gefahr, für ihre Gesellschafter teilweise umsatzsteuerpflichtige Leistungen zu erbringen, soweit sie diese mit organisatorischen und damit nichtärztlichen Leistungen unterstützen.

Maßgeblich: Heilbehandlung

Für die Beurteilung der Umsatzsteuerbefreiung ist zunächst das Vorliegen einer Heilbehandlung maßgeblich. Das Bundesfinanzministerium definiert den Begriff der "Heilbehandlungen" als Tätigkeiten, die zu dem Zwecke der Vorbeugung, Diagnose, Behandlung und der Heilung von konkret vorliegenden Krankheiten oder sonstigen Gesundheitsstörungen vorgenommen werden. Ausschlaggebend für die Befreiung von der Umsatzsteuer ist demnach das Vorliegen eines therapeutischen Ziels, weshalb Maßnahmen zur Steigerung des allgemeinen Wohlbefindens oder Wellnessprogramme nicht als Heilbehandlung anzusehen und demnach auch nicht steuerfrei sind.

Organisatorische Leistungen einer Praxisgemeinschaft

Aber wie sieht es nun mit rein organisatorischen Leistungen aus, die beispielsweise innerhalb einer Praxisgemeinschaft für die ärztlichen Gesellschafter erbracht werden? Entscheidend ist hier, ob die Leistungen für unmittelbare Zwecke der Ausübung der ärztlichen Tätigkeiten dienen. Diese sind dann ebenfalls steuerfrei. Exemplarisch sei auf das Urteil des Finanzgerichts Hannover vom 11.11.2021 - 5 K 62/19 verwiesen. In dem dort zu entscheidenden Fall ging es um die Praxisgemeinschaft zweier Allgemeinmediziner in der Rechtsform einer GbR, die sie wie folgt unterstützte: Zum einen beschäftigte die Praxisgemeinschaft eine Büro- und Rezeptionskraft. Diese wickelte und überwachte die Zahlungsvorgänge oder rechnete mit den privaten Krankenversicherungen ab. Dazu gehörte auch die Terminvergabe und Schreiben von Arztberichten. Weiter stellte die Praxisgemeinschaft eine Raumpflegerin, die mit der Reinigung der Praxisräumlichkeiten beauftragt war.

Die Reinigungsleistungen durch die beschäftigte Reinigungsfachkraft bewertete das Gericht als umsatzsteuerfrei. Diese seien unmittelbar für Zwecke der ärztlichen Heilbehandlung erbracht worden. Sie seien eine notwendige Vorstufe für die Erbringung der Heilbehandlung durch die Ärzte. Hygiene sei ein unverzichtbarer Bestandteil der ärztlichen Tätigkeit. Gleiches gelte, soweit die Bürokraft in der Praxisorganisation und mit dem Schreiben von Arztberichten und ähnlichen Dokumentationen beschäftigt wäre. Hierdurch würden die ärztlichen Tätigkeiten unterstützt und seien daher steuerfrei. Ohne Praxisorganisation und ohne Arztberichte seien ambulante Heilbehandlungen durch Facharztpraxen nicht möglich.



Rechtsanwalt Christian Koller

Buchführung und Abrechnungsleistung steuerpflichtig

Hingegen bewertete das Finanzgericht die Buchführungs- und Abrechnungstätigkeiten als steuerpflichtig. Die ärztliche Tätigkeit gegenüber dem jeweiligen Patienten könne auch ausgeübt werden, ohne dass in diesem Zusammenhang Buchführungs- und Abrechnungsarbeiten erledigt würden. Trotz der Einordnung der Buchführungs- und Abrechnungsarbeiten als steuerpflichtig musste die Praxisgemeinschaft jedoch keine Umsatzsteuer abführen. Für das Gericht unterschritt der Umfang dieser steuerpflichtigen Leistungen die Kleinunternehmergrenzen, sodass im Ergebnis keine Umsatzsteuer festzusetzen war.

Beispiele für umsatzsteuerpflichtige Leistungen

Aber auch unmittelbare Leistungen von Ärzten können die Umsatzsteuer auslösen: So unterliegen alle schriftstellerischen oder wissenschaftlichen Tätigkeiten der Umsatzsteuerpflicht, auch wenn es sich dabei um Beiträge in einer ärztlichen Fachpublikation, um Vortragstätigkeiten vor Ärzten bei einer Fortbildung oder um die reine Lehrtätigkeit handelt. Dies gilt selbstverständlich auch bei der Zusammenarbeit mit der Pharmaindustrie, insbesondere bei Unterstützung der Forschung. Steht dabei nicht ein konkreter Heilerfolg im Fokus, liegen im Regelfall steuerpflichtige Leistungen vor.

Umsatzsteuerpflichtig ist auch die entgeltliche Nutzungsüberlassung von Räumen oder medizinischen Großgeräten. Betreiben Sie ein Labor und stellen dieses anderen Kollegen gegen eine Nutzungsgebühr zur Verfügung, unterliegen diese Einnahmen der Umsatzsteuer. Etwas anderes ergibt sich, wenn Sie mit anderen Kollegen eine Apparategemeinschaft betreiben. Denn in diesem Fall generieren Sie keine Einnahmen durch die Geräteüberlassung.

Bei gutachterlichen Leistungen hängt die Steuerpflicht vom jeweiligen Inhalt des Gutachtens ab.

Umsatzsteuerpflichtig sind:

- Gutachten für Staatsanwaltschaft und Gerichte zur Klärung des Kausalzusammenhangs zwischen ärztlicher Fehlbehandlung und einer Gesundheitsstörung bzw. dem Todeseintritt.
- Gutachten über die Minderung der Erwerbsfähigkeit in Schadenersatzprozessen.
- Gutachten, Berichte und Bescheinigungen, die der schriftlichen Kommunikation unter Ärzten dienen, beispielsweise bei Fragen der Schadenersatzleistung, auch bei öffentlich-rechtlicher Berichtspflicht.
- Externe Gutachten für den Medizinischen Dienst der Krankenversicherung.

Hingegen sind folgende Leistungen **umsatzsteuerbefreit**:

- IGeL-Leistungen, wenn ein therapeutisches Ziel im Vordergrund steht.
- Gutachten, Berichte und Bescheinigungen, die der schriftlichen Kommunikation unter Ärzten dienen und bei denen die medizinische Betreuung im Vordergrund steht.
- Kurze Bescheinigungen, Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen und Zeugnisse, die nach Ziffer 70 GOÄ berechnet werden.
- Weitere Leistungen der GOÄ (z. B. Berichte und Briefe wie Krankheits- und Befundberichte, schriftliche Diätpläne oder die schriftliche Planung einer Kur), soweit sie eng mit einer im Vordergrund stehenden Untersuchungs- und Behandlungsleistung verbunden sind.

Rechtsanwalt Christian Koller

Kanzlei TACKE KOLLER

Rindermarkt 3 und 4, 80331 München

koller@tacke-koller.de

EIN SERVICE FÜR BDRH-MITGLIEDER

Sie fragen – Experten antworten

Ein Service von WORTREICH für die Leser der „Rheuma Management“

Thema: Ersatzbeschaffung von Impfstoffen

Frage: Aufgrund eines Lagerungsfehlers unsererseits sind unsere Impfstoffe kaputt gegangen. Wir haben daraufhin nochmals Impfstoffe angeschafft. Die Kassen regressieren nun gegen uns, weil die Ersatzbeschaffung unwirtschaftlich sei. Ist das zutreffend?

Antwort: Ja, Sie sind zur Regresszahlung verpflichtet. Das Bundessozialgericht (BSG) sieht die Ersatzbeschaffung als

unwirtschaftlich an, weil der Ersatzverordnung kein Nutzen gegenüberstehe. Der Schaden der Krankenkassen bestehe darin, dass diese erneut für Impfstoffe zahlen müssten, nachdem die zuvor bereits verordneten und von den Krankenkassen bezahlten Impfstoffe vernichtet wurden, ohne dass sie den Versicherten zugutegekommen seien.

Dies gilt zumindest für die Ersatzbeschaffung von Impfstoffen, die aufgrund eines Lagerungsfehlers, der von der Praxis zu verantworten ist, erforderlich wird.

Sie möchten rechtliche Fragen beantwortet haben, z. B. zu Wirtschaftlichkeitsprüfungen, Arzthaftung oder Kündigungen, Mietproblemen, Kooperationen. Mailen Sie uns, wir leiten die Fragen weiter: info@wortreich-gik.de.

Nicht alle Fragen/Antworten können publiziert werden. Die Expertenantworten ersetzen keine möglicherweise notwendige Rechtsberatung.

DIGITAL-GIPFEL RHEUMATOLOGIE

Ausblick auf die Zukunft der rheumatologischen IT

Zum zweiten Mal fand in Berlin am 15. März 2023 der Digital-Gipfel Rheumatologie des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen (BDRh) und der BDRh Service GmbH statt. Der BDRh legte auf dieser Veranstaltung seine konsequente Strategie der Digitalisierung der Versorgungsdaten von Patienten sowohl in der niedergelassenen Praxis als auch in der Klinik dar.

In ihrer Begrüßung hob Dr. Silke Zinke, erste Vorsitzende des BDRh, die Bedeutung der Digitalisierung in Klinik und Praxis in der aktuellen Situation generell hervor, insbesondere auch als eine Voraussetzung für die neue junge Generation von Rheumatologinnen und Rheumatologen, die vor allem in der niedergelassenen Praxis dringend benötigt wird. Dr. Zinke betonte, dass eine Zurückhaltung in der Implementierung neuer Softwareprogramme unter Berücksichtigung von Personalknappheit, unzureichendem Finanzausgleich und Zeitmangel zwar verständlich ist, die nahe wie ferne Zukunft jedoch keinen anderen Weg zulässt. Daher ihr dringender Appell eines gemeinsamen Arbeitens aller Rheumatologen an dieser digitalen Zukunft, hier speziell auch an der E-Dokumentationsplattform RheMIT!

RheMIT setzt Maßstäbe

Die Flut von Daten, die bei der Therapie von Rheumapatienten, in Versorgungsverträgen und in wissenschaftlichen Studien generiert wird, bedarf eines simplen Zugangs für alle involvierten Player, einschließlich der Patientinnen und Patienten. Der BDRh entwickelte schon vor Jahren das Softwareprogramm RheumaDok, bereits vorausschauend auf die notwendige Verwaltung und Dokumentation großer Datenmengen, aber auch auf die Möglichkeit, solche Daten der Versorgungsforschung zugänglich zu machen. Das vom BDRh unter dem Namen RheMIT weiterentwickelte Programm, das in seinem Konzept nicht nur eine Dokumentation zulässt, ermöglicht inzwischen eine ganze Reihe von komplementären Anbindungen, wie z. B. Apps. Sonja Froschauer, Geschäftsführerin des BDRh und der BDRh Service GmbH, sowie Theresia Muth, BDRh Service GmbH, stellten visionäre Gedanken von weiteren Funktionen vor, wie eine RheMIT-Unterstützung durch gängige Schnittstellen und Standards in der medizinischen IT, aber – solange Sicherheits- und Datenschutzstandards eingehalten werden – vielleicht sogar die Möglichkeit einer Verknüpfung mit entsprechenden Anwendungen, idealerweise, was wirklich Zukunftsmusik ist, Abrechnungsprogrammen.

Dr. Zinke wies auf einen großen Fortschritt hin: Sowohl die Erhebung rheumatologischer Versorgungsdaten als auch der digitale Support rheumatologischer Patientinnen und Patienten steht seit Oktober letzten Jahres auf einer breiten Basis. Der BDRh, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh),



Dr. Tobias D. Gantner (li), Dr. Silke Zinke (re)

der Verband rheumatologischer Akutkliniken (VRA) und das Deutsche Rheumaforschungszentrum (DRFZ) arbeiten nunmehr zusammen an der Weiterentwicklung von RheMIT.

Einen Ausblick auf eine mögliche medizinische digitale Zukunftswelt bot Dr. Tobias D. Gantner, studierter Transplantationschirurg, Gründer der Healthcare Futurists GmbH, einer Denkfabrik für Innovation in der Medizin, die sich systematisch und strategisch mit Translation und Innovation im Gesundheitswesen auseinandersetzt. Dr. Gantner betrachtete in seinem Vortrag aus unterschiedlichen Perspektiven Innovationen, die teilweise schon realisiert wurden, wie eine Arztpraxis ohne Arzt oder einen Kindersitz, der während der Fahrt Vitaldaten des Kindes misst. Er zeigte motivierend auf, wie weit die digitale Zukunft auch jenseits von ChatGPT in der Medizin bereits fortgeschritten ist.

Abschließender Tenor dieses Digital-Gipfels war die Feststellung, dass die Rheumatologie, federführend der BDRh, mit RheMIT einen einzigartigen Standard in der Digitalisierung des Praxismanagements sowie der Patienten- und Versorgungsforschung gesetzt haben, der die Benchmark für andere internistische Fachgruppen darstellt.

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

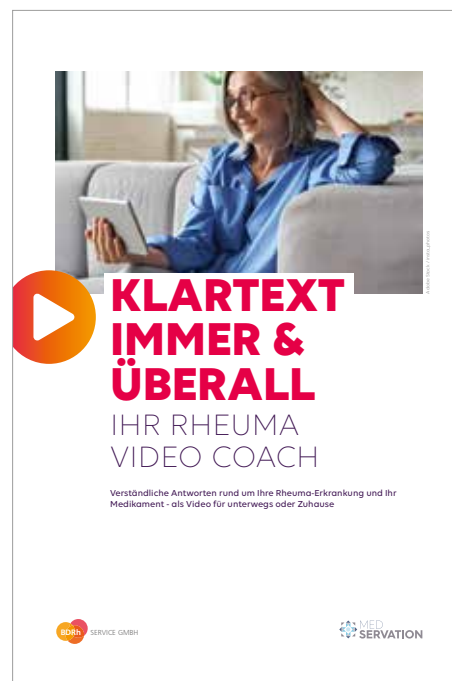
RHEUMA VIDEO COACH

Neue Videos für Rheumapatientinnen und -patienten verfügbar

Der Rheuma Video Coach konnte wieder mit neuen Themen ergänzt werden. Neben Videos zu weiteren Wirkstoffen drehen sich einige der neuen Rheuma Video Coach-Filme auch um Alltagsthemen und Lebensfragen, die für Menschen mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung besonders wichtig sind. Die Videos unterstützen Patientinnen und Patienten bei der Vorbereitung des nächsten Besuchs in der Praxis. Und sie beantworten auch wichtige Fragen zu Themen wie „Ernährung“, „Kinderwunsch und Schwangerschaft“, „Impfungen“ oder „Osteoporose“.

Der Rheuma Video Coach wird seit 2020 von der BDRh Service GmbH angeboten und wird kontinuierlich um neue Themen ergänzt. Die Videos wurden bereits mehr als 70.000 mal angesehen. Praxen können die Videos auf ihren eigenen Webseiten einbetten oder die Patientinnen und Patienten per Abgabekarte mit einem QR-Code informieren. Abgabekarten können formlos per Email bei der BDRh Service GmbH unter kontakt@bdrh.de angefordert werden. Kosten entstehen dafür nicht.

Mehr Infos zum Rheuma Video Coach sind unter www.bdrh-service.de/mediathek/rheuma-video-coach/ zu finden.



BERUFSPOLITIK KOMPAKT

Neue Videos: Berufs- und versorgungspolitische Themen einfach erklärt

Seit 2021 stellt der Berufsverband Deutscher Rheumatologen (BDRh) unter dem Titel „Berufspolitik kompakt“ eine Reihe von Videos zur Verfügung, in denen berufspolitische Themen wie das Wirtschaftlichkeitsgebot bei Verordnungen, ambulante spezialfachärztliche Versorgung oder Delegation von Rheumatologinnen und Rheumatologen für Kolleginnen und Kollegen erklärt werden.

Diese Videothek wächst nun Ende April weiter an. Dieses Mal liegt der Fokus noch stärker auf der konkreten Unterstützung für die tägliche Arbeit. So diskutieren Dr. Silke Zinke, Berlin, und Dr. Jochen Veigel, Hamburg, über Tipps zum Zeitmanagement im Praxisalltag und Dr. Kirsten Karberg, Berlin, und Dr. Martin Welcker, Planegg, geben Empfehlungen zur Personalgewinnung. Die weiteren Themen reichen von der Biosimilar-Substitution über die Digitalisierung bis hin zu den Vorteilen einer Teilnahme an den BDRh-Selektivverträgen.

Auch der rheumatologische Nachwuchs steht dieses Mal mit eigenen Themen im Fokus: So gibt es Videos zum Schritt in die

Niederlassung sowohl aus wirtschaftlicher als auch aus organisatorischer Sicht und bereits niedergelassene Rheumatologinnen und Rheumatologen plaudern aus dem Nähkästchen und geben ihre Erfahrungen weiter.

Die Videos werden ab Ende April in der Mediathek der BDRh Service GmbH unter www.bdrh-service.de/mediathek-fuer-aerzte/berufspolitik-kompakt/ zur Verfügung stehen.

„Berufspolitik kompakt“ wurde ermöglicht mit freundlicher Unterstützung durch die Galapagos Biopharma Deutschland GmbH.

PRAXISABGABE

PRAXISABGABE IN STADE - NACHFOLGER/IN GESUCHT

Für unsere Rheumatologische Privatpraxis in Stade suchen wir eine/n NachfolgerIn.

Kontakt: Dr. Detlef Becker-Capeller
praxis@rheumabecker.de

GESUCHT WIRD EIN(E) NACHFOLGER(IN) FÜR EINE INTERNISTISCH-RHEUMATOLOGISCHE SCHWERPUNKTPRAXIS IN DARMSTADT

Das Spektrum umfasst alle rheumatologischen Krankheitsbilder, fachspezifisches Labor, Röntgen im Hause.

Kontakt: Tel. 06151/3919203
j.haentsch@t-online.de



**FÜR BDRH-MITGLIEDER
SIND DIESE ANZEIGEN
KOSTENLOS**

STELLENANGEBOTE

FACHINTERNISTISCHE PRAXIS FÜR RHEUMATOLOGIE RAUM KÖLN/BONN

sucht Kollege/in (Rheumatologe/in) zur Kooperation als Partner/in in ertragsstarker Praxis im Raum Köln/Bonn

Kontakt: Tel. 172/9342556

LEBEN & ARBEITEN IM SCHÖNSTEN SEGELREVIER DEUTSCHLANDS

Das St. Franziskus MVZ in Harrislee bei Flensburg mit den Schwerpunkten Rheumatologie und Gastroenterologie sucht einen Facharzt (m/w/d) für Innere Medizin/Rheumatologie in Vollzeit zum nächstmöglichen Zeitpunkt

Kontakt: Dr. Kerstin Jepsen-Schiemann
Tel. 0461/700030
k.jepsen-schiemann@praxisamhang.de

INTERNISTISCHER RHEUMATOLOGE (M/W/D)

Wir suchen zur Anstellung in großer rheumatologischer Schwerpunktpraxis in Südniedersachsen einen internistischen Rheumatologen (m/w/d) in Voll- oder Teilzeit

Kontakt: karin.rockwitz@t-online.de

FACHÄRZTIN/FACHARZT FÜR INNERE MEDIZIN/ RHEUMATOLOGIE

Wir suchen eine/n Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin/Rheumatologie zum nächstmöglichen Zeitpunkt (Voll- oder Teilzeit in Anstellung) für das MVZ Gummersbach

Kontakt: Dr. Michael Ortmann
Tel. 0151/15641172
michael.ortmann@klinikum-oberberg.de

FACHÄRZTIN/FACHARZT FÜR RHEUMATOLOGIE

Für unser interdisziplinäres und sektorübergreifendes Versorgungszentrum (MVZ) mit den Fachrichtungen Neurochirurgie, Schmerztherapie Rehabilitationsmedizin, Rheumatologie und Orthopädie suchen wir eine engagierte Kollegin/einen engagierten Kollegen mit Interesse an interdisziplinärer Arbeit

Kontakt: Fachärzte Rhein-Main-Nahe MVZ GmbH
Dr. med. St. Welschehold M.A.
Tel. 06131/6982020
welschehold@fachaerzte-rhein-main-nahe.de

**FACHARZT (M/W/D) INNERE MEDIZIN/
RHEUMATOLOGIE (VOLL- ODER TEILZEIT)**

gesucht für unser internistisches Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) mit zwei Vertragsarztsitzen in den Schwerpunkten Lungen-/Bronchialheilkunde und Rheumatologie

Kontakt: Fachbereich CA – Dr. med. Al Hamoud
Tel. 09547/812543
Personalbereich Recruiting – Frau Sylvia Schicke
Tel. 0921/2837220

**WEITERBILDUNGSASSISTENT (M/W/D) FÜR
RHEUMATOLOGIE IN TEIL- ODER VOLLZEIT
SOWIE EIN FACHARZT (M/W/D) FÜR RHEUMATOLOGIE
IN TEIL- ODER VOLLZEIT**

Kontakt: Rheumapraxis Deggendorf
Dr. med. Matthias Kirrstetter, Internist – Rheumatologe
Pandurenweg 8, 94469 Deggendorf
Tel. 0991/3719697
Fax 0991/3719698
praxis@rheumapraxis-deggendorf.de
www.rheumapraxis-deggendorf.de

STELLENANGEBOTE

**OBERÄRZTIN * OBERARZT
SEKTION RHEUMATOLOGIE
ARBEITEN AM UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER ZUKUNFT**

Das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) verbindet internationale Spitzenforschung mit interdisziplinärer Krankenversorgung. Wir sind einziger Maximalversorger und größter Arbeitgeber des Landes. Unsere mehr als 15.000 Mitarbeiter*innen stellen eine höchst individuelle Versorgung sicher – unverzichtbar für die Menschen in Schleswig-Holstein.

**Sektion Rheumatologie (Leitung: Prof. Dr. B. F. Hoyer) –
Klinik für Innere Medizin I (Direktor: Prof. Dr. S. Schreiber)**

Die Sektion Rheumatologie versorgt ambulante und stationäre Patienten mit dem kompletten Spektrum entzündlich-rheumatischer Erkrankungen am Campus Kiel. Die Sektion Rheumatologie ist Teil der Medizinischen Klinik I am Campus Kiel und Teil des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, dem größten Klinikum des Nordens.

Das bieten wir:

- Eingruppierung in die Entgeltgruppe Ä3 TV-Ärzte, bei Erfüllung der tariflichen Voraussetzungen
- Eine unbefristete Vollzeitbeschäftigung, zzt. 42 Stunden/Woche. Eine Teilzeittätigkeit kann im Rahmen bestimmter Arbeitszeitmodelle vereinbar sein
- Kostenfreie innerbetriebliche Fort- und Weiterbildungen

- Eine attraktive betriebliche Altersvorsorge des öffentlichen Dienstes
 - Viele Mitarbeiter Rabatte auf diversen Online-Plattformen und bei verschiedenen Unternehmen
- Kontinuierlich arbeiten wir an der Gleichstellung von Frauen und Männern. Bewerbungen von Frauen sind daher für diese Stelle besonders erwünscht. Wir freuen uns über Ihre Bewerbung unter Angabe unserer Ausschreibungsnummer 7422 an die Mailadresse: karriere@uksh.de.

Unsere Stärken – Ihre Vorteile am UKSH

Bei der Vereinbarkeit von Beruf und Familie unterstützen wir Sie und auch an Ihre Zukunft ist gedacht – Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter können von einer Vielzahl an Angeboten profitieren.

Kontakt: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

HIER STEHT EINE ANZEIGE.



STANDORTVERANTWORTLICHER FACHARZT FÜR INNERE MEDIZIN UND RHEUMATOLOGIE (M/W/D) IN VOLL- ODER TEILZEIT

Das MVZ für Rheumatologie Dr. M. Welcker ist ein modernes, innovatives Medizinisches Versorgungszentrum mit annähernd zwanzig Jahren Erfahrung auf dem Gebiet der Rheumatologie.

Die kontinuierliche Verbesserung des rheumatologischen Schwerpunktes ermöglicht heute eine fundierte, wissenschaftsorientierte und menschliche Therapie. Um eine flächendeckende Versorgung zu gewährleisten, soll der Bereich stets ausgebaut werden. Im Rahmen der Zusammenarbeit mit der Synlab Holding Deutschland GmbH soll hierzu unter anderem ein KV-Sitz in der Metropolregion München besetzt werden.

Aus diesem Grund wird aktuell ein standortverantwortlicher Facharzt (m/w/d) für Innere Medizin und Rheumatologie für die Metropolregion München in Voll- oder Teilzeit gesucht.

Ihre Aufgaben

- Sicherstellung der medizinischen Leistungserbringung in der Rheumatologie mit dem Ziel der Verbesserung der medizinischen Behandlungsqualität
- Mitwirkung am Aufbau einer flächendeckenden rheumatologischen Versorgung
- Internistisch fachärztliche Versorgung von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen inklusive Diagnostik und Therapie
- Aktive Mitgestaltung in der Weiterentwicklung des medizinischen Leistungsangebotes der Niederlassung
- Konstruktive Kooperation und enge Zusammenarbeit mit niedergelassenen Fachärzten
- Möglichkeit zur Übernahme einer Ärztlichen Leitungsposition gegeben

Ihr Profil

- Abgeschlossene Facharztausbildung der Inneren Medizin und Rheumatologie
- Hohes Maß an medizinischer Expertise in der Betreuung und Behandlung von rheumatologischen Patienten
- Unternehmerisches Denken und Handeln
- Eigeninitiative und Zuverlässigkeit
- Überzeugende Persönlichkeit mit sehr guter Kommunikationsfähigkeit und Empathie

Geboten wird

- ein abwechslungsreiches Aufgabengebiet in einem modernen, wissenschaftsorientierten Arbeitsumfeld mit hoher Gestaltungsfreiheit
- eine attraktive Vergütung in einem unbefristeten Arbeitsverhältnis an einem sicheren Arbeitsplatz
- familienfreundliche Arbeitszeiten von Montag bis Freitag, ohne Wochenend- und Nachtdienste
- enger kollegialer Austausch in einer freundlichen Arbeitsatmosphäre
- Möglichkeit der Entwicklung des neuen Standortes

Kontakt: Köhn & Kollegen GmbH

Widenmayerstraße 34, 80538 München

Herr Lehdorfer

Tel. 089/417766232

alexander.lehdorfer@koehnungkollegen.de

GESUNDHEITS- UND KRANKENPFLEGER, MFA FÜR AMBULANTE RHEUMATOLOGISCHE VERSORGUNG (M/W/D)

zum 15.10.2022 in der Sektion Rheumatologie der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie für den Bereich Versorgungsforschung gesucht.



Die Sektion Rheumatologie der Inneren Medizin V ist der größte Versorger für Erwachsene mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der Metropolregion Rhein-Neckar und verfügt über ein vielseitiges klinisches und wissenschaftliches Profil. Gesucht wird eine Rheumatologische Fachassistenz zur Verstärkung unserer kliniknahen Versorgungsforschung mit Fokus auf die Frühversorgung (SCREENED-Studie) und Koinzidenz mit Krebs (MalheuR-Projekt) bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

Job-ID: V000009843

Einsatzgebiet: Klinik für Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie

Einsatzort: Heidelberg

Startdatum: 15.10.2022

Tätigkeitsbereich: Medizinisch-Technische Dienste

Anstellungsart: Voll-/Teilzeit (80% - 100%)

Veröffentlicht: 13.07.2022

Befristung: Befristet (2 Jahre - Weiterbeschäftigung wird angestrebt)

Vertrag: TV-UK

Wir bieten Ihnen

- Zielorientierte, individuelle Fort- und Weiterbildungsmöglichkeiten
- Gezielte Einarbeitung
- Jobticket
- Möglichkeit der Kinderbetreuung sowie Zuschuss zur Ferienbetreuung für Schulkinder
- Aktive Gesundheitsförderung
- Betriebliche Altersvorsorge
- Zugriff auf die Universitätsbibliothek und andere universitäre Einrichtungen (z. B. Universitätssport)

Kontakt & Bewerbung

Frau Dr. med. Karolina Benesova

karolina.benesova@med.uni-heidelberg.de

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie

Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg

Ihre Bewerbung direkt online:

<https://karriere.klinikum.uni-heidelberg.de/index.php?ac=jobad&id=16076>

PRAXIS FÜR RHEUMATOLOGIE UND INNERE MEDIZIN IN BERLIN-STEGLITZ SUCHT AB SOFORT EINE/N MFA ODER RFA (W/M/D) FÜR MINDESTENS 20 STUNDEN/WOCHE.

Es erwartet Sie ein interessantes und verantwortungsvolles Aufgabengebiet, ein schöner Arbeitsplatz, ein freundliches Team, Weiterbildungsmöglichkeiten und eine leistungsorientierte Vergütung angepasst an den Tarif.

Wir wünschen uns eine/n Mitarbeiter/in die/der Freude am Umgang mit Menschen hat, teamorientiert und zuverlässig ist und Interesse an Digitalisierung (papierlose Abläufe) hat.

Wir freuen uns auf Ihre Bewerbung.

Kontakt: Praxis für Rheumatologie und Innere Medizin

Dr. med. Kirsten Karberg

Schloßstraße 110, 12163 Berlin

Tel. 030/7935485

Bitte senden Sie Ihre vollständigen Bewerbungsunterlagen (Bewerbungsschreiben, Lebenslauf, Zeugnisse) als pdf-Datei per E-Mail an: info@rheumapraxissteglitz.de

RFA GESUCHT

MITSTREITER/MITSTREITERIN (M, W, D) GESUCHT

Für komplett neu eingerichtete rheumatologische Schwerpunktpraxis mit vielfältigen Entwicklungsmöglichkeiten suche ich, seit 17 Jahren niedergelassene Rheumatologin mit Leib und Seele, rheumatologische Mitstreiter/Mitstreiterin in Form von Praxispartner (-in) /angestellter Arzt (-in) /Weiterbildungsassistenten (-in) * in Voll- oder Teilzeit. (*Rheumatologische Vorkenntnisse wären mega.)

Die Praxis besteht seit 2 Jahren, liegt zentral in Elmshorn, Schleswig-Holstein, 30 min entfernt von Hamburg, gute Verkehrsanbindung, Ärztehaus, Apotheke und Ergopraxis anbei, ebenerdig, behindertengerecht, Behindertenparkplatz, ausreichend Parkplätze vor Ort, alle Fachdisziplinen in der Stadt. In großzügigen Räumlichkeiten, in erfrischendem Wohlfühlgrün für Patienten und Mitarbeiter, wird moderne Rheumatologie betrieben.

Neueste EDV-Anlage, Wartezimmer-TV, Labor (Analyseapparat möglich), Patientendateneingabeplatz vorgesehen, Sonogerät, Osteoporosediagnostik (Dexa-Gerät in Kooperation mit Orthopäden), ASV-Versorgung in Planung, RFA-Sprechstunde, Multifunktionsraum mit Schulungsmöglichkeit

(Beamer), Rheumasportgruppen, Mitarbeitersportgruppe, Workshops, Veranstaltungen möglich.

Wir (2 Ärzte, 6 Mitarbeiter, davon 3 rheumatologische Fachassistenten) verstehen uns als engagiertes, innovatives Team für unsere Rheumapatienten, mit Patienten auf Augenhöhe (shared decision), ganzheitliche Sichtweise in Kombination mit wirtschaftlicher, ressourcensparender Arbeitsweise, ohne Nachhaltigkeit der Praxis und unser eigenes Wohlbefinden aus den Augen zu verlieren. Wir suchen Teamplayer, die Lust haben, sich und dann ihre Praxis auch mit eigenen Ideen weiterzuentwickeln. Verschiedene Modelle zur Zusammenarbeit bzw. Kooperationsmöglichkeiten denkbar. Der Weg ist das Ziel.

Kontakt: Schwerpunktpraxis Rheumatologie
Dr. med. Susanne Nolo
Fachärztin für Innere Medizin/Rheumatologie
Vormstegen 27, 25336 Elmshorn
Tel. 04121/4757574
Fax 04121/2915929
info@rheumapraxis-elmshorn.de

RHEUMATOLOGEN FÜR KONSTANZ GESUCHT – NIEDERLASSUNG OHNE PRAXISKAUF EIN PATIENTENAUFTRUF

Der Landesausschuss der Ärzte und Krankenkassen für Baden-Württemberg hat für die Region Hochrhein-Bodensee eine Unterversorgung in der rheumatologischen Versorgung im Umfang von 2,0 Versorgungsaufträgen festgestellt. Wir, die Selbsthilfe Vereinigung chronischer Schmerz e.V., sind dringend auf wohnortnahe rheumatologische Versorgung angewiesen und nehmen daher als Patienten die Suche nach niederlassungswilligen Ärzten selber in die Hand.

Wir sind in der Region gut vernetzt – sei es mit Kliniken, Haus- und Fachärzten und der Kommunalpolitik. Auch steht unsere zweite Vorsitzende als Fachanwältin für Medizinrecht für Fragen rund um das Zulassungsverfahren und zur Gestaltung eventueller medizinischer Kooperation zur Verfügung. Ihre Suche nach geeigneten Praxisräumen und einer Wohnung unterstützen wir ebenfalls gerne. Konstanz ist ein Oberzentrum innerhalb der Region Hochrhein-Bodensee und mit ca. 84.000 Einwohnern die größte Stadt am Bodensee. Die Stadt zeichnet sich nicht nur durch ihre

hohe Lebensqualität, sondern auch durch die Nachbarschaft zur Schweiz und die Universität als Wirtschafts- und Wissenschaftsstandort aus.

Haben wir Ihr Interesse geweckt? Dann nehmen Sie bitte schnell und unverbindlich ersten Kontakt zu uns auf.

Kontakt: Annette de Groot
Selbsthilfe Vereinigung chronischer Schmerz e.V.,
1. Vorsitzende
Buhlenweg 31, 78467 Konstanz
Tel. 07531/73913
info@annette-de-groot.de

Dr. Tatjana Wolf
Selbsthilfe Vereinigung chronischer Schmerz e.V.,
2. Vorsitzende
Sigismundstr. 16 (Konzil Kanzlei), 78462 Konstanz
Tel. 07531/282100
wolf@konzil-kanzlei.de

NEU ab April 2023



RFA aktuell

ZEITSCHRIFT FÜR DIE
RHEUMATOLOGISCHE
FACHASSISTENZ

Die 1. Ausgabe „RFA aktuell“ liegt der
„Rheuma Managment“, Ausgabe April 2023, bei.

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

DEPARTMENTLEITER (M/W/D) RHEUMATOLOGIE KLINIK FÜR NEPHROLOGIE UND RHEUMATOLOGIE NRW – RUHRGEBIET

Für unseren Kunden, ein Akademisches Lehrkrankenhaus, das zu einem gut aufgestellten öffentlich-rechtlichen Krankenhausverbund gehört, suchen wir den Departmentleiter (m/w/d) Rheumatologie zur Weiterentwicklung des Bereichs Rheumatologie der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie.

Mit dem Ziel der Etablierung der rheumatologischen Komplexbehandlung soll der Fachbereich Rheumatologie als überregional tätige Klinik ausgebaut und weiterentwickelt werden. Die Schwerpunktsetzung soll im gesamten Bereich des rheumatischen Formenkreises erfolgen. Im Haus werden umfangreiche rheumatologische Laboruntersuchungen durchgeführt, eine Ausweitung der internen Labordiagnostik ist bereits in Planung. Rheumatologisch besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Radiologie, der Angiologie und der Neurologie. Eine exzellente gerätetechnische Ausstattung ist im Haus vorhanden.

Bereits heute liegen eine nicht eingeschränkte KV Ermächtigung und eine ASV Zulassung vor. Weiterbildungsermächtigungen für die Innere Medizin sowie für die Nephrologie, Intensivmedizin und Rheumatologie werden geboten.

Für die Position des Departmentleiters (m/w/d) wird ein engagierter, berufserfahrener Facharzt (m/w/d) für Innere Medizin mit der Schwerpunkterkennung Rheumatologie gesucht, der das komplette Spektrum rheumatischer Erkrankungen sicher beherrscht und ausgeprägte Kenntnisse in anspruchsvollen Fachabteilungen erwerben konnte. Er/Sie muss in der Lage sein, den Bereich Rheumatologie zu einem Schwerpunktzentrum zu entwickeln, sodass er als Kompetenzabteilung und starker Partner für Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises in der Region wahrgenommen und kompetente Anlaufstelle auch durch Zuweisungen von niedergelassenen Ärzten anderer Fachgebiete wird.

Sie sind interessiert? Weitere Informationen stellt Ihnen Frau Verena Brill gerne unter Angabe der **Kennziffer 10308** zur Verfügung. Absolute Vertraulichkeit sagen wir Ihnen natürlich zu.

Kontakt: Kappes & Partner
Ihre Ansprechpartnerin: Verena Brill
Ringenger Str. 44 b, 46499 Hamminkeln
Tel. 02852/9615-21, brill@kappes.net
www.kappes.net

KAPPES & PARTNER

Die Personalberatung des Gesundheitswesens

Über Kappes & Partner

Wir sind seit über 30 Jahren eine auf das Gesundheitswesen spezialisierte Personalberatung. Unser Ziel ist es, im Auftrag von Kliniken qualifizierte Kandidaten für eine Position zu finden, die sowohl fachlich als auch menschlich in das Leitbild und die Zielsetzung der Einrichtung passen.

Interessierten Kandidaten begegnen wir dabei stets mit Respekt, Offenheit, Empathie und Vertrauen. Diskretion ist für uns eine Selbstverständlichkeit.

Für mehr Informationen besuchen Sie uns unter www.kappes.net. Dort finden Sie auch unseren Stellenmarkt.

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR RHEUMATOLOGIE

Empfehlungen zum Einsatz von JAK-Inhibitoren

Aufgrund der infolge der ORAL Surveillance-Studie von der EMA veranlassten Verordnungseinschränkungen für Januskinase-Inhibitoren (JAKi) gibt die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) nun Empfehlungen zu deren Anwendung.

Bei ORAL Surveillance handelte es sich um einen randomisierten, offenen Vergleich (1:1:1) zwischen Tofacitinib in der rheumatologischen Dosierung (2x 5 mg/Tag) und der doppelt so hohen Dosierung (2x 10 mg; diese wurde nach einer Interimsanalyse auf 2x 5 mg reduziert) und den TNF α -Inhibitoren (TNFi) Adalimumab und Etanercept (plus Methotrexat, MTX) bei 4.362 RA-Patienten ≥ 50 Jahre (31 % > 65 Jahre), die unzureichend auf MTX angesprochen und ≥ 1 kardiovaskulären Risikofaktor hatten.

Rückblick auf ORAL Surveillance

Der primäre Endpunkt der Nichtunterlegenheit von Tofacitinib gegenüber TNFi im Hinblick auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und Malignome (außer NMSC) wurde verfehlt, MACE traten unter Tofacitinib numerisch häufiger auf, ebenso einige Malignome (v. a. pulmonal und Lymphome). Die Number needed to harm (NNH) für MACE lag für 2x 5 mg Tofacitinib im Vergleich zu TNFi jedoch bei 567, für 2x 10 mg bei 319. Bei den Malignomen lag die NNH bei 276 für 2x 5 mg und bei 275 für 2x 10 mg, ein ebenfalls sehr geringes Risiko anzeigend. Post-hoc-Analysen ergaben, dass diese Unterschiede vorwiegend bestimmte Risikogruppen betrafen (aktuelle/frühere Raucher, Alter > 65 Jahre, erhöhtes kardiales [CV] Risiko oder erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse). Bei der Interpretation der MACE-Daten ist zu bedenken, dass für TNFi protektive CV-Effekte belegt wurden. Somit könnte die numerische Unterlegenheit von Tofacitinib auch durch einen weniger starken protektiven Effekt versus TNFi bedingt sein. Um das zu verifizieren, hätte die Studie allerdings eine MTX-Kontrollgruppe enthalten müssen. Andere Limitationen der Studie waren der selektive Einschluss von Patienten mit Risikofaktoren, das Fehlen weiterer Kontrollgruppen und die ungleiche Verteilung der beiden TNFi, eine sehr hohe Rate an vorzeitigen Abbrüchen sowie eine (allerdings nur gering) erhöhte Rate an aktiven Rauchern in der Tofacitinib-Gruppe.

Inzwischen wurden zwei Post-hoc-Analysen aus der Studie publiziert. So konnte gezeigt werden, dass eine höhere Rate an MACE unter der Standarddosierung Tofacitinib im Vergleich zu TNFi nur bei Patienten mit vorbekannter KHK (NNH 16), nicht aber bei denen ohne KHK (NNH 869) zu finden war. In einer Nachanalyse zeigte sich hingegen, dass eine höhere Rate an Malignomen unter Tofacitinib im Vergleich zu TNFi allmählich zunehmend nach dem 18. Monat zu beobachten war, und dass das Risiko bei gleichzeitiger Anamnese einer KHK sowie bei hohem CV-Risikoscore höher war. Die Rate der Malignome war

vorwiegend bei US-Patienten erhöht. Noch ist unklar, inwieweit die Herkunft der Patienten die Ergebnisse beeinflusst hat und wie konsequent die CV-Risikofaktoren behandelt waren.

Evidenz aus sonstigen Studien

Nur eine weitere Studie, die in die Bewertung einbezogen wurde, ergab Hinweise für ein erhöhtes Risiko unter JAKi. In dieser wurden Patientendaten aus 14 Real-World-Kohorten mit 9.013 Baricitinib-Patienten erfasst, 7.606 wurden mittels Propensity-Scoring mit TNFi-Patienten gematcht. Unter Baricitinib war die Inzidenzrate (IR) für thrombembolische Ereignisse mit 1,51 signifikant höher als unter TNFi, wobei in 9 bzw. 10 Monaten 56 Fälle unter Baricitinib und 41 unter TNFi auftraten. MACE und schwere Infektionen waren nur numerisch unter Baricitinib erhöht. Jedoch sind die Datenquellen heterogen und lückenhaft (z. B. ohne Erfassung der Krankheitsaktivität). Ein Großteil der Daten stammte aus dem schwedischen ARTIS- und französischen SNDS-Register. In SNDS war die MACE-Rate dreifach höher als in ARTIS (IR/100 Patientenjahre 1,4 vs. 0,56), erklärbar womöglich durch eine überwiegende Erfassung schwerkranker Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung.

Auswertungen aus den RCTs zu den vier JAKi ergaben abgesehen vom Herpes zoster keine Hinweise für eine Risikoerhöhung. In einer Metaanalyse über 29 Studien wurde eine Odds Ratio von 0,91 für das Risiko thrombembolischer Ereignisse unter JAKi ermittelt. Analysen aus den gesamten Studienprogrammen von Baricitinib, Upadacitinib und Filgotinib ergaben ebenfalls keine Risikoerhöhungen für MACE, thrombembolische Ereignisse oder Malignome. Auch Real-World-Datenquellen konnten die Risikoerhöhung nicht bestätigen. Insgesamt lässt sich somit das Risiko für schwere Nebenwirkungen unter JAKi (MACE, Malignome, venöse Thrombembolien), schwer einschätzen. Die Rate solcher Ereignisse scheint stark vom Vorhandensein entsprechender Risikofaktoren abzuhängen.

Resultierende Einschränkungen

Auf der Basis von ORAL Surveillance hat der CHMP nun Empfehlungen zur Verordnung von JAKi formuliert, um das Risiko schwerer unerwünschter Nebenwirkungen zu minimieren. Die EMA hat dabei im Analogieschluss die mit Tofacitinib bei RA erhaltenen Daten auf die anderen drei JAKi sowie auf alle mit JAKi behandelten Erkrankungen übertragen, auch wenn konkrete Daten fehlen. Diese Risiken betreffen CV-Erkrankungen, Thrombosen, Malignome und Infektionen. Daraufhin wurden

die Fachinformationen zu den vier in der Rheumatologie eingesetzten JAKi (Baricitinib, Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) aktualisiert. Patienten mit spezifischen Risiken für diese Nebenwirkungen sollten demnach nur dann mit JAKi behandelt werden, wenn keine geeignete Therapiealternative zur Verfügung steht. Zudem soll versucht werden, im Falle einer Therapie mit JAKi deren Dosis, wenn möglich, zu reduzieren.

Die o.g. Risiken betreffen: Patienten ab dem 65. Lebensjahr, Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere CV-Komplikationen, d. h. mit durchgemachtem Herzinfarkt, ischämischem Schlaganfall oder bekannter pAVK sowie auch solche mit bekannter, klinisch bedeutsamer Arteriosklerose, Patienten, die rauchen oder früher längere Zeit geraucht haben (weder Zeit noch Menge sind genauer spezifiziert) und Patienten mit erhöhtem Malignomrisiko auch über das Rauchen hinaus. Dies betrifft in erster Linie Patienten mit bekannten bzw. behandelten Malignitäten sowie mit besonderen Risiken hierfür (z. B. erblich, Kanzerogen-Exposition).

Darüber hinaus wird empfohlen, JAKi mit besonderer Vorsicht einzusetzen bei Patienten mit erhöhtem Risiko für venöse Thromboembolien (VTE), die nicht zu den o. g. Risikogruppen gehören. Hierunter fallen Patienten, die bereits eine venöse Thrombose oder Lungenembolie erlitten haben, v. a., wenn sie nicht mehr antikoaguliert sind. Auch ist die Indikation für JAKi bei Patienten mit angeborenen Thrombophilien oder in Phasen von krankheits- oder therapieassoziiertem erhöhten Thromboembolierisiko besonders streng zu stellen.

Diese Hinweise zu besonderen möglichen Risiken von JAKi sind keine Zulassungsbeschränkungen oder Kontraindikationen, sondern geben Empfehlungen zur Erhöhung der Therapiesicherheit von JAKi. D. h., bei jedem Patienten, der zulassungs- und leitliniengemäß für einen JAKi in Frage kommt, muss unter Berücksichtigung der aktuellen Empfehlungen das individuelle Nebenwirkungsrisiko evaluiert, gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen und mit dem Patienten gemeinsam eine Therapieentscheidung getroffen werden.

Was ist vor/bei der Neu-/Weiterverordnung eines JAKi zu tun?

Nach Prüfung der Indikation und Ausschluss von Kontraindikationen müssen zusätzlich folgende Risiken für schwerwiegende Nebenwirkungen erfasst werden: **Alter:** >65 Jahre, **CV-Risiko:** bekannte KHK, signifikante Arteriosklerose (z. B. pAVK), früheres CV-Ereignis (z. B. Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall), **thrombembolisches Risiko:** frühere venöse Thrombose oder Lungenembolie, bekannte Thrombophilie (z. B. Prothrombin-Mutation, Faktor V-Leiden-Mutation) und aktuelle Erkrankungen oder Medikation, die mit einem erhöhten Thromboseisiko einhergehen, **Raucherstatus:** aktiver Raucher, in den letzten Jahren längere Zeit und stärker geraucht, und **Tumorrisiko:** besteht oder bestand eine maligne Erkrankung, ist ein erhöhtes Tumorrisiko bekannt (familiär, Exposition). Sollte ein



besonderes Nebenwirkungsrisiko identifiziert werden, sollten JAKi nur verordnet werden, wenn keine geeignete, d. h. mindestens vergleichbar wirksame und mit geringerem Risiko für Nebenwirkungen behaftete Therapiealternative besteht. Das bedeutet nicht, dass zuvor alle zugelassenen DMARDs eingesetzt werden müssen, sondern dass eine individuelle Nutzen-/Risikoabwägung getroffen, mit den Patienten besprochen und dokumentiert werden muss.

Bei Patienten mit gut laufender JAKi-Therapie stellt die Abwägung zwischen der möglichen Risikoerhöhung und dem Risiko einer Therapieumstellung eine besondere Herausforderung dar. Auch hier sollte eine Risikoevaluation nach o. g. Liste erfolgen. Wenn ein besonderes Risiko für eine schwere Nebenwirkung identifiziert wurde, sollte der Patient informiert und die Fortsetzung/Umstellung der Therapie unter erneuter Nutzen-/Risikoabwägung besprochen werden. Eine Dokumentation der Erfassung von Nebenwirkungsrisiken und der mit dem Patienten gemeinsam getroffenen Therapieentscheidung, z. B. anhand einer Checkliste und der DGRh-Therapieinformationsbögen, ist dringend anzuraten.

Abschließende Anmerkungen

Inwieweit die in ORAL Surveillance ermittelten Risiken auf alle JAKi übertragbar sind, bleibt unklar. Sicher ist hingegen, dass die unbehandelte bzw. unzureichend behandelte RA mit einem massiv erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und thrombembolische Komplikationen sowie mit einem erhöhten Risiko für Lymphome und weitere Malignome verbunden ist. Vermutete, aber nicht sicher belegte Risiken sollten sicherlich nicht dazu führen, dass auf den Einsatz eines hochwirksamen Therapieprinzips, wie es die JAKi darstellen, verzichtet wird, wenn aus dem Verzicht eine schlechtere Krankheitskontrolle resultiert. ○

Quelle: Stellungnahme der DGRh, 17. März 2023

NEUIGKEITEN AUS DER DEUTSCHEN RHEUMATOLOGIE

Neue Universitätsprofessur für Gunter Aßmann in Minden

Seit Dezember 2019 ist Prof. Dr. Gunter Aßmann Direktor der Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie am Johannes-Wesling-Klinikum Minden der Ruhr-Universität-Bochum (RUB). Jetzt hat die RUB den Rheumatologen auf die im Rahmen dieser Position neu geschaffene W2-Universitätsprofessur berufen.

Aßmann studierte an der Ludwig-Maximilians-Universität in München Humanmedizin. Nach Auslandsaufenthalten u. a. an der Harvard Medical School absolvierte er seine Assistenz ebenfalls in München und in Passau. Von 2006 bis 2019 war er an der Medizinischen Klinik 1 für Hämatologie und Rheumatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes tätig. Dort leitete er auch das interdisziplinäre Rheumazentrum des Saarlandes und war leitender Oberarzt für Rheumatologie und Hämatologie/Onkologie. Im Jahr 2011 habilitierte er zu Tumoren bei rheumatoider Arthritis. Die Universität des Saarlandes ernannte ihn 2015 zum außerplanmäßigen Professor. Als Rheumatologe, Hämato- und Onkologe sowie Immunologe hat der 52-Jährige seinen Schwerpunkt auf in-



Prof. Dr. Gunter Aßmann

tensivierte Immuntherapieverfahren bei rheumatischen Erkrankungen verlegt. Er ist Autor zahlreicher wissenschaftlicher Artikel und Buchbeiträge und Leiter ver-

schiedener klinischer Studien. Seit 2009 ist er Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh).

Das Universitätsklinikum Minden richtet seinen Fokus vermehrt auf die studentische Lehre aus. Diese erhält mit der neuen rheumatologischen Professur wichtige Impulse in Form einer verstärkten Präsenz der Rheumatologie innerhalb der akademischen Lehre. Die DGRh begrüßt ausdrücklich die damit verbundene Stärkung der Rheumatologie in Lehre und Forschung.

Quelle: Mitteilung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), 9. Februar 2023

RHEUMAPREIS 2023

„Rheuma Arbeit geben“ – Bis zum 30. Juni bewerben

Trotz einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung fest im Berufsleben zu stehen, offen mit der Krankheit umzugehen und damit anderen Betroffenen Mut zu machen – für diese Leistung zeichnet die Initiative RheumaPreis jedes Jahr drei berufstätige Menschen mit Rheuma aus. Der Preis richtet sich an Arbeitnehmende und Arbeitgebende gemeinsam: Das Preisgeld in Höhe von jeweils 3.000 Euro geht an erkrankte Berufstätige, den arbeitgebenden Betrieb würdigt eine Urkunde. Die Initiative verleiht den RheumaPreis 2023 bereits zum 15. Mal. Bewerbungsfrist der Ausschreibung unter dem Motto „Rheuma Arbeit geben“ ist der 30. Juni 2023.

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen sind keine Alterserscheinung. Im Gegenteil: Die Mehrzahl der Betroffenen steht zum Zeitpunkt der Erkrankung noch mitten im Berufsleben. Dank wirksamer medikamentöser Therapien ist es heute vielen Menschen mit Rheuma möglich, berufstätig zu bleiben. „Leider führt die Diagnose noch immer allzu oft zu einem Bruch in der Erwerbsbiografie“, so Prof. Dr. Matthias Schneider, Düsseldorf, Mitinitiator des RheumaPreises. Mit Offenheit, Flexibilität und individuellen,

partnerschaftlichen Lösungen könne es jedoch gelingen, das Arbeitsverhältnis erfolgreich fortzusetzen. Dabei sei auch die Arbeitgeberseite aufgefordert, für ein rheumagerechtes Arbeitsumfeld und ein offenes, kollegiales und tolerantes Betriebsklima zu sorgen.

Der RheumaPreis richtet sich an Angestellte ebenso wie an Selbstständige; an Menschen, die bereits im Beruf stehen ebenso wie an Auszubildende oder Studierende. Auch Rheuma-Betroffene, die

im Familienmanagement gefordert sind, können teilnehmen. Bewerben können sich außerdem auch die Unternehmen, die sich aktiv für die Integration von Menschen mit Rheuma einsetzen. Die Bewerbungsfrist endet am 30. Juni 2023. Die Bewerbungsunterlagen stehen ab sofort unter www.rheumapreis.de zum Download bereit.

Quelle: Initiative RheumaPreis, 30. März 2023

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Bessere Autoantikörper-Frühdagnostik am Horizont

Das Ziel schwedischer Experten um Rikard Holmdahl, Stockholm, war es, die Frühdagnostik der rheumatoiden Arthritis (RA) durch die Entwicklung eines Multiplex-Immunassays zu verbessern, das jenseits etablierter Biomarker (RF, ACPA) weitere Autoantikörper beinhaltet, die eine Rolle bei der Entwicklung von Arthritis spielen und auch in den Gelenken exprimiert werden. Es wurde zumindest ein Teilerfolg verbucht, der die Identifizierung seronegativer RA-Patienten verbessern könnte.

Nach der langwierigen Selektion geeigneter Autoantikörper-Kandidaten für das Assay wurde dessen jeweiliges analytisches Potenzial charakterisiert und in drei unabhängigen RA-Kohorten validiert ($n=2.110$) sowie zum Vergleich bei schwedischen, auf Alter und Geschlecht gematchten Kontrollen sowie Patienten mit Osteoarthritis (OA), Psoriasis-Arthritis (PsA) und systemischem Lupus erythematoses (SLE).

Beim Screening wurden fünf Peptid-Antigene identifiziert, die zwischen RA-Patienten (63 % Positivrate bei früher RA) und gesunden Kontrollen mit einer Spezifität von 99 % (95% KI 98-100 %)

mit einer Gesamt-Genauigkeit (AUC) von 83 % diskriminierten. Bei der Validierung wurde diese diskriminatorische Kapazität in zwei anderen RA-Kohorten mit auch guter Diskriminierung gegen OA, PsA und SLE bestätigt.

Die Addition dieses Antikörper-Panels zu ACPA und RF brachte keine relevant bessere diagnostische Effektivität als ACPA/RF alleine in der Gesamtgruppe mit früher RA. Anders war dies in einer Stichprobe von ACPA/RF-negativen Patienten mit früher RA mit einem leicht modifizierten 5-Marker-Panel (Positivrate 22,5 %; 95% KI 19-26 %), was sich in zwei anderen seronegativen RA-Ko-

horten bestätigte (14 bzw. 25 %; Spezifität 93-97 %). Auch zeigte sich eine gute Diskriminierung gegen OA, PsA und SLE (Spezifität 85-97 %).

Vielleicht nicht für alle Patienten sinnvoll (kein nennenswerter Zusatznutzen on top von ACPA und RF), könnte solch ein Multiplex-Immunassay – falls einmal kommerziell verfügbar – bei der früheren Erkennung einer seronegativen RA durchaus hilfreich sein. ○

Quelle: *Arthritis Rheumatol* 2023; doi: 10.1002/art.42463

Wie relevant sind Antimitochondriale Antikörper?

Ob und inwieweit Mitochondrien auch bei Patienten mit einer RA eine Quelle für Autoantigene darstellen, wurde bislang nur ungenügend untersucht. US-amerikanische Experten um Christian Lood, Seattle, analysierten nun das Vorliegen und die Relevanz von Antimitochondrialen Antikörpern (AMA) bei RA-Patienten, die offenbar bei Seronegativität prädiktiv für einen erosiven Verlauf sein können.

AMAs wurden in Seren von drei Querschnitts-RA-Kohorten ($n=95$, $n=192$ und $n=117$) sowie gesunden Kontrollen ($n=38$, $n=72$, $n=50$) mit einem Flusszytometrie-basierten Assay erfasst. Überdies wurden sie mittels Anti-Mitofusin-1 (MFN1) IgG ELISA und Western-Blot bestimmt. Eine Längsschnitt-Inzepionskohorte mit Nachbeobachtung über median 8 Jahre diente zur Analyse der Krankheitsprogression.

Die AMA-Spiegel waren in allen drei RA-Kohorten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen erhöht ($p<0,001$, $p<0,05$ und $p<0,01$) mit einer Spanne der Positivität von 14-26 %. Die Anti-MFN1-Antikörperspiegel korrelierten mit jenen der AMA

($r=0,31$; $p=0,006$) und waren erhöht bei RA-Patienten gegenüber den gesunden Kontrollen ($p<0,001$). Der Nachweis von AMA war mit einem erosiven Verlauf ($p<0,05$) und interstitieller Lungenerkrankung ($p<0,01$) assoziiert.

Überdies waren die AMA-Spiegel prädiktiv für Erosionen (Odds ratio, OR 4,59; $p=0,006$) und Gelenkspaltverschmälerung (OR 3,08, $p=0,02$) – dies unabhängig von einer zugleich vorliegenden ACPA-Positivität. Überdies identifizierten Anti-MFN1-Antikörper seronegative RA-Patienten mit erosivem Verlauf (OR 9,33; $p=0,02$). Auf Basis dieser Befunde würde eine weitere Exploration von AMAs wohl Sinn machen.

In dieser gegen Ende letzten Jahres veröffentlichten Untersuchung gelang eine Stratifizierung der RA-Patienten gemäß ihres Phänotyps, zudem prädizierten AMAs die Entwicklung von Erosionen auch bei seronegativer RA.

Mitochondrien scheinen demnach durchaus eine Rolle in der RA-Pathogenese zu spielen, was zugleich auf einen potenziellen Nutzen von an der mitochondrial-vermittelten Entzündung ansetzenden Therapien hinweisen könnte. ○

Quelle: *Arthritis Rheumatol* 2022; doi: 10.1002/art.42428

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Erweitertes Krebscreening mit CT vor DMARD-Therapie?

Eine japanische Arbeitsgruppe um Yoshiya Tanaka, Kitakyushu, beschäftigte sich in einer Studie mit der Frage, ob bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (RA) vor der Einleitung einer Therapie mit bDMARDs oder tsDMARDs ein erweitertes Screening auf Malignitäten mittels CT Vorteile gegenüber dem üblichen Vorgehen bietet.

Untersucht wurden 2.192 RA-Patienten, die vor der Initiierung eines b/tsDMARDs einem CT (Nacken bis Hüfte) unterzogen wurden. Die Sensitivität für die Detektion von Malignitäten wurde bestimmt und mit der eines „normalen“ Screenings (körperliche Untersuchung, konventionelles Röntgen) verglichen. Anschließend wurden die klinischen Charakteristika, Prognose und Therapie von RA-Patienten analysiert. Zusätzlich wurde die Inzidenzrate von Malignitäten nach dem CT-Screening und Beginn einer b/tsDMARD-Therapie erfasst.

Bei 33 der Patienten (1,5 %) wurde durch das CT-Screening eine Malignität di-

agnostiziert. Während beim normalen Screening nur 7 Malignitäten entdeckt wurden, kamen beim CT-Screening 26 weitere hinzu, davon 19 im Frühstadium. Zwei der 26 Patienten (2 %) starben später an ihrer Krebserkrankung. Auf der anderen Seite waren 86 % der beim regulären Screening gefundenen Malignome bereits in fortgeschrittenen Stadien. Die mit Malignomen im Frühstadium diagnostizierten Patienten erhielten nach einer kurativen Resektion eine RA-Therapie, die csDMARDs (n=6) und b/tsDMARDs (n=9) einschloss; 80 % dieser Patienten erreichten nach 12 Monaten eine niedrige Krankheitsaktivität. Diese Rate war vergleichbar mit jener

von RA-Patienten (n=2.159), bei denen im Screening keine Malignität entdeckt wurde (70 %). Die 5-Jahres-Inzidenz von Malignitäten nach der Initiierung von b/tsDMARDs nach dem CT-Screening war sogar niedriger als in der RA-Kohorte ohne CT-Screening (standardisiertes Inzidenzverhältnis, SIR 0,35). Ein Zusatznutzen der additiven CT-Scans (ohne Kontrastmittel) war somit durchaus erkennbar, vor allem in puncto Früherkennung von Tumoren. Weitere Studien zur Bestätigung dieser Befunde wären sicherlich sinnvoll. ○

Quelle: *Rheumatology* 2023;
doi: 10.1093/rheumatology/kead075

Mit T2T-Therapie kardiovaskuläres Risiko nicht erhöht

Patienten mit RA haben aufgrund der systemischen Entzündung ein erhöhtes kardiovaskuläres (CV) Risiko. Lai-Shan Tam, Hong Kong, und Kollegen untersuchten in einer Beobachtungsstudie, ob bei früher RA (ERA) dieses Exzessrisiko durch einen Treat-to-target (T2T)-Ansatz gemindert wird. Verglichen wurde die 5-Jahres-Inzidenz von CV-Ereignissen bei ERA-Patienten mit T2T-Management mit einer auf CV-Risikofaktoren gematchten Nicht-RA-Population und einer historischen RA-Kohorte (HRA).

Für die Studie wurden stadtweit die Daten aus Krankenhäusern und einem ERA-Register herangezogen. Die ERA-Patienten der Jahre 2012-2016 erhielten ein T2T-Management, die HRA-Patienten der Jahre 2002-2006 eine Standardversorgung nach damaligen Maßgaben. Jeder ERA/HRA-Patient wurde mit 3 auf Alter, Geschlecht und CV-Risikofaktoren (Rauchen, Typ-2-Diabetes, Hypertonie, Hyperlipidämie) gematchten Nicht-RA-Kontrollen verglichen.

Patienten auf Plättchenhemmern oder Antikoagulanzen, mit CV-Erkrankung, chronischer Niereninsuffizienz oder anderen Autoimmunerkrankungen waren ausgeschlossen. Sämtliche Patienten wurden über bis zu 5 Jahre nachverfolgt,

primärer Endpunkt war das erste Auftreten eines CV-Ereignisses (CVE).

Die Inzidenz von CVE in der ERA-Kohorte (n=261) und bei den Nicht-ERA-Kontrollen (n=783) war vergleichbar mit 4,7 vs. 6,8 pro 1.000 Personenjahren (PJ), entsprechend einer Hazard ratio (HR) von 0,53 (95% KI 0,15-1,79; p=0,4). Im Trend war die Ereignisrate in der ERA (T2T)-Kohorte also sogar geringer als im Vergleichsarm. Im Gegensatz dazu war die CVE-Inzidenz in der HRA-Kohorte (n=268) signifikant höher als in der Gruppe der Nicht-HRA-Kontrollen (n=804) mit 16,8 vs. 6,5 pro 1.000 PJ und einer HR von 1,9 (95% KI 1,16-3,13; p=0,01). Die Inzidenz von CVE in der ERA-Kohorte war signifikant geringer als jene in der HRA-

Kohorte, jedoch ging nach Adjustierung auf Entzündung, Methotrexat (MTX)-Gebrauch und traditionelle CV-Risikofaktoren die Signifikanz verloren. Gründe für das geringere CV-Risiko im ERA (T2T)- vs. HRA-Arm waren die niedrigere Krankheitsaktivität, häufigere Remission und DMARD-Einnahme (v. a. MTX, auf bDMARDs waren <10 %).

Mit einer konsequenten T2T-Therapie lässt sich somit das krankheitsbedingte Exzessrisiko für CV-Ereignisse offenbar völlig aufheben. ○

Quelle: *Rheumatology* 2023;
doi: 10.1093/rheumatology/kead039

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Multidisziplinäres Lebensstilprogramm in Studie getestet

Dass eine gesunde Lebensweise bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) positive Effekte haben kann, ist bekannt. Niederländische Experten um Wendy Walravenstein, Amsterdam, untersuchten nun das therapeutische Potenzial eines multidisziplinären Lebensstilprogramms in der randomisierten, kontrollierten „Plants for Joints“ (PFJ)-Studie bei RA-Patienten mit einer niedrigen bis moderaten Krankheitsaktivität.

In der Prüfarzt-verblindeten Parallelgruppenstudie wurden 83 RA-Patienten mit einem DAS28-Score $\geq 2,6$ und $\leq 5,1$ für 16 Wochen in die PFJ- oder Kontrollgruppe randomisiert. In der PFJ-Gruppe wurde ein 16-wöchiges Lebensstilprogramm verfolgt, dass eine pflanzlich basierte Ernährung, körperliche Aktivität und Stressmanagement beinhaltete. Die Kontrollen erhielten eine Standardversorgung. Die Medikation wurde, so irgendwie möglich, in den drei Monaten vor Randomisierung und während der Studie stabil gehalten. Die Arbeitshypothese war, dass das PFJ-Programm die Krankheitsaktivität (DAS28) reduzieren würde. Sekundäre Endpunkte waren anthropometrische und metabolische Para-

meter sowie PROs. Für die Erfassung der Differenzen zwischen den Gruppen wurde eine Intention-to-treat (ITT)-Analyse mit einem linearen gemischten Modell mit Adjustierung auf die Baseline-Werte durchgeführt.

Die Studie schlossen 77 der Teilnehmer (92 % Frauen, mittleres Alter 55 Jahre, BMI 26 kg/m², DAS28 3,8) ab. Im Ergebnis zeigte sich nach 16 Wochen eine im Vergleich zum Kontrollarm um 0,9 Punkte größere Verbesserung im DAS28 in der PFJ-Gruppe (95% KI 0,4–1,3; $p < 0,0001$). In der Interventionsgruppe kam es zudem zu einem größeren Rückgang von Körpergewicht (Differenz -3,9 kg), Fettmasse (-2,8 kg), Taillenum-

fang (-3 cm), HbA1c (-1,3 mmol/mol) und LDL-Cholesterin (-0,32 mmol/l), während in Bezug auf PROs, Blutdruck, Glukose und andere Lipide keine Veränderungen erkennbar waren. Insgesamt zeigte sich nach dem 16-wöchigen multidisziplinären Lebensstilprogramm eine substanzielle Reduktion der Krankheitsaktivität und Verbesserung des metabolischen Status. Die Ergebnisse der Studie sind durchaus beeindruckend, dass sich ein solcher Ansatz in der Praxis – und vor allem langfristig – realisieren lässt, darf aber bezweifelt werden. ○

Quelle: *Rheumatology* 2023;
doi: 10.1093/rheumatology/keac693

Positive Effekte von Alkohol auf die Krankheitsaktivität

Neben seinen gut dokumentierten toxischen Effekten wirkt Alkohol auf der anderen Seite antientzündlich. Sein Einfluss auf die Krankheitsaktivität bei RA ist umstritten, obwohl einige Studien eine eher positive Assoziation fanden. Schwedische Experten um Anna Karin Hedström, Stockholm, untersuchten jetzt die Beziehung zwischen Alkoholkonsum und Krankheitsaktivität bzw. -progression sowie gesundheitsspezifischer Lebensqualität auf Basis der bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie EIRA (Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis).

Eingeschlossen in die Analyse wurden 1.228 neu mit RA diagnostizierte Patienten. Trinker (per Definition regelmäßiger geringer bis moderater Konsum von 52 g Alkohol/Woche bei Frauen und 112 g/Woche bei Männern) und Nicht-Trinker (kein regelmäßiger Konsum) wurden verglichen bezüglich unvorteilhafter Outcomes im Hinblick auf die Krankheitsaktivität und Lebensqualität mittels Kalkulierung von Odds ratios (ORs) anhand logistischer Regressionsmodelle. Nicht-Trinker hatten zu Baseline eine höhere Krankheitsaktivität und schätzten ihre Schmerzen als stärker im Vergleich zu Trinkern ein. Alkoholkonsum korre-

lierte signifikant mit ACPA- (67 vs. 79 %; $p = 0,002$) und RF-Negativität (63 vs. 80 %; $p = 0,003$).

Nach 1-jährigem Follow-up hatten Nicht-Trinker mehr betroffene Gelenke (SJC 6,6 vs. 3,9, TJC 7,7 vs. 5,4), Schmerzen (31 vs. 20 auf VAS bis 100) und Fatigue sowie eine geringere gesundheitsspezifische Lebensqualität gegenüber Trinkern. Die inverse Assoziation zwischen Alkoholkonsum und RA-spezifischen Outcomes wurde auch bestätigt beim Vergleich von Trinkern und Nicht-Trinkern, die nicht ihre Trinkgewohnheiten bei oder im Jahr nach dem Krankheitsbeginn änderten.

Jene, die mit dem Trinken nach Baseline aufhörten, entwickelten im Vergleich zu Trinkern eine höhere Krankheitsaktivität, mehr Schmerzen und geringere Lebensqualität nach 12 Monaten, obwohl zu Baseline keine Unterschiede zwischen diesen Gruppen vorlagen – dies spricht eigentlich für einen realen Effekt. Angesichts der dosisabhängigen Assoziation zwischen Alkohol und Outcome sollte ein geringer bis mäßiger Konsum gegenüber möglichen Schadwirkungen abgewogen werden. ○

Quelle: *Arthritis Rheumatol* 2023;
doi: 10.1002/art.42442

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Sicherheit von bDMARDs und tsDMARDs in klinischer Praxis

Klinische Längsschnitt-Register wie ARTIS (Anti-Rheumatic Therapies in Sweden) erlauben den simultanen Vergleich mehrerer Immunmodulatoren in der Praxis mit konsistenten Definitionen der Therapiekohorten, des Follow-up's und der Outcomes. Ziel dieser ARTIS-Analyse von Thomas Frisell, Stockholm (Schweden), und Kollegen, war der Vergleich der Inzidenzraten (IRs) wichtiger Sicherheitsendpunkte für einzelne b/tsDMARDs bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) mit besonderem Fokus auf neuere Medikamente wie Januskinase-Inhibitoren (JAKi).

In die landesweite Register-basierte Kohortenstudie gingen alle registrierten RA-Patienten (n=20.117) ein, die zwischen Januar 2010 und Ende Juni 2021 neu ein b/tsDMARD erhielten (Follow-up bis 30. Juni 2021). Die IRs selektierter Outcomes wurden zwischen individuellen b/tsDMARDs verglichen (Upadacitinib blieb außen vor, da n<200), adjustiert auf Confounder (Patienten-/RA-Krankheitscharakteristika, Komorbiditäten).

Im Vergleich zeigten sich markante Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE)

mit IRs von 18/1.000 Patientenjahren [PJ] unter Rituximab bis 57 unter Tofacitinib, bei aber wenigen signifikanten Differenzen bezüglich schwerer UE. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und schwere Infektionen (SIE) waren unter Baricitinib und Tofacitinib nicht häufiger als unter bDMARDs, im Gegensatz zu schwerem Herpes Zoster (Hazard ratios, HRs vs. Etanercept 3,82 und 4,00). Innerhalb der bDMARDs waren die SIE-Raten 30 % höher unter Infliximab und Rituximab vs. Etanercept. Das Risiko für Hospitalisierungen jeder Ursache war vs. Etanercept signifikant höher unter Infi-

ximab, Certolizumab und Rituximab, am geringsten war es unter Tofacitinib (HR 0,69). Geringe Ereigniszahlen limitieren jedoch die Aussagekraft für einige Vergleiche, insbesondere in puncto Sarilumab und Tofacitinib.

Die Daten aus ARTIS bestätigen das bei RA vergleichbare Sicherheitsprofil von b/tsDMARDs, bei aber individuell doch deutlichen Unterschieden bei bestimmten Risiken. ○

Quelle: *Ann Rheum Dis* 2023;
doi: 10.1136/ard-2022-223762

Methotrexat scheint das Hautkrebsrisiko zu erhöhen

Bei älteren DMARDs wie Methotrexat (MTX) fand in Studien damals keine so eingehende Sicherheitsanalyse im Hinblick auf Malignitäten statt, wie dies heute vor bzw. nach der Zulassung von bDMARDs oder tsDMARDs der Fall ist. Die CIRT-Studie, in der MTX in einer rheumatypischen Dosis von 15-20 mg/Woche bei Postinfarkt-Patienten mit schwerer Atherosklerose in der Sekundärprävention geprüft wurde, gab es nach im Mittel 2,3 Jahren ein Signal für eine 3-fach erhöhte Rate von nicht-melanozytären Hautkrebs. Dass darauf künftig mehr zu achten sein wird, bestätigt eine landesweite Fall-Kontroll-Studie in Dänemark, die Experten um Sam Polesie, Göteborg (Schweden), publizierten.

In der Studie wurden allen Teilnehmern, bei denen zwischen 2004-2018 (histologisch bestätigt) ein Basalzellkarzinom (BCC; n=131.447), Plattenepithelkarzinom (SCC; n=18.661) oder malignes Melanom (MM; n=26.068) diagnostiziert wurde, jeweils 10 auf Alter und Geschlecht gematchte Personen gegenübergestellt.

Die Hautkrebspatienten hatten gemäß einer logistischen Regressionsanalyse im Vergleich häufiger MTX (kumulative Dosis $\geq 2,5$ g z. B. aufgrund RA oder Psoriasis) erhalten (adjustierte Odds ratios, ORs von 1,29 [95% KI 1,20-1,38], 1,61 [95% KI 1,37-1,89] und 1,35 [95% KI 1,13-

1,61]). Mit kumulativ höheren MTX-Dosen (>7,5 g) stieg das Risiko noch weiter an (OR 1,48 für BCC und 1,57 für SCC), für das maligne Melanom war hingegen keine signifikante Assoziation mit dem Anstieg der kumulativen MTX-Dosis erkennbar.

Ein erhöhtes Risiko ist insbesondere bei Psoriasis-Patienten zu vermuten. Bei diesen zeigte sich nur für das BCC eine signifikante Assoziation (OR 1,22 bzw. OR 1,46 bei kumulativer MTX-Dosis >7,5 g), nicht aber für SCC und MM, was daran liegen könnte, dass gerade diese Subgruppe sich weniger Sonnenlicht aussetzt.

Auch wenn sich aus einer solchen epidemiologischen Studie keine Kausalität für ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs ableiten lässt, ist dieses Sicherheitssignal im Verbund mit den Befunden aus der randomisierten, kontrollierten CIRT-Studie ernst zu nehmen.

Bei allen Patienten, auch solchen mit RA, ist daher unter MTX sicher ein regelmäßiges Hautkrebs-Screening im Verbund mit einem möglichst guten Sonnenschutz zu empfehlen. ○

Quelle: *Br J Cancer* 2023;
doi: 10.1038/s41416-023-02172-7

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Real-World-Krebsrisiko unter JAK-Inhibitoren vs. Biologika

Ein wichtiger Befund aus der ORAL Surveillance-Studie zu einem Risikokollektiv war ein potenziell erhöhtes Risiko für Malignitäten unter dem Januskinase-Inhibitor (JAKi) Tofacitinib gegenüber TNF α -Inhibitoren (TNFi) – entsprechende Warnhinweise wurden seitens der FDA und EMA auf alle JAK-Hemmer übertragen. Schwedische Experten um Viking Huss, Stockholm, untersuchten das mit JAKi im Vergleich zu bDMARDs assoziierte Krebsrisiko von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und Psoriasis-Arthritis (PsA) praxisnah in einer nationalen Kohortenstudie.

Die Kohortenstudie basiert auf prospektiv gesammelten Daten des Swedish Rheumatology Quality Register, die mit anderen Registern, wie dem Krebsregister, verknüpft wurden. In die Studie eingeschlossen wurden 10.447 RA- und 4.443 PsA-Patienten, die zwischen 2016 und 2020 neu auf einen JAKi, Nicht-TNFi-bDMARD oder TNFi (bei RA n=1.967 vs. n=3.520 vs. n=7.343; entsprechend 4.022, 11.231 und 21.389 Patientenjahren) eingestellt wurden. Das mediane Follow-up bei RA-Patienten betrug für JAKi, Nicht-TNFi-bDMARDs und TNFi 1,95, 2,83 und 2,49 Jahre. Für alle Malignitäten außer nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC) und für indivi-

duelle Krebsarten einschließlich NMSC wurden die Inzidenzraten und mittels Cox-Regressionsanalyse die Hazard ratios (HRs) bestimmt.

Im RA-Kollektiv fanden sich 38 Krebsfälle außer NMSC unter JAKi im Vergleich zu 213 unter TNFi (HR 0,94; 95% KI 0,65–1,38). Dagegen zeigte sich ein Signal für NMSC, einen solchen entwickelten 59 vs. 189 RA-Patienten auf JAKi und TNFi (HR 1,39; 95% KI 1,01–1,91). Nach ≥ 2 Jahren Therapie stieg das JAKi-assoziierte Risiko für NMSC sogar noch weiter an (HR 2,12; 95% KI 1,15–3,89). Im PsA-Kollektiv kam es unter JAKi und TNFi zu 5 vs. 73 inzidenten Krebsfällen außer NMSC (HR

1,9; 95% KI 0,7–5,2) und 8 vs. 73 NMSC-Fällen (HR 2,1; 95% KI 0,8–5,3).

Zumindest kurzfristig für 2–3 Jahre scheint das Risiko für alle Malignitäten (ohne NMSC) unter JAKi gegenüber TNFi vor allem bei RA nicht erhöht zu sein, ein klares Signal war (Cave: geringe Fallzahl) auch bei PsA nicht gegeben. Im Gegensatz hierzu gibt es aber deutliche Hinweise darauf, dass das NMSC-Risiko unter JAKi tatsächlich schon nach relativ kurzer Zeit im Vergleich zu TNFi erhöht sein könnte. ○

Quelle: *Ann Rheum Dis* 2023; doi: 10.1136/ard-2022-223636

Selektive MK2-Inhibition mit Zunsemetinib im Fokus

Nach gescheiterten Phase-II-Studien waren die p38 α Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)-Inhibitoren bei rheumatoider Arthritis (RA) aufgrund einer nur transienten Effektivität eigentlich schon aus dem Rennen. Nun wird mit Zunsemetinib (ATI-540) das Wirkprinzip erneut aufgegriffen, wobei dieses selektiv die p38 α MAPK-Aktivierung der proinflammatorischen Kinase MK2 hemmt. Über vorläufige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Zunsemetinib in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-IIa-Studie berichten David Gordon, Spring House (USA), und Kollegen.

In der Studie wurden 19 Patienten (18–70 Jahre) mit moderater bis schwerer RA on top einer stabilen Methotrexat (MTX)-Therapie für 12 Wochen auf orales Zunsemetinib 2x 50 mg/Tag (n=16) oder Placebo (n=3) randomisiert. Primäre Zielkriterien waren Sicherheit und Verträglichkeit, im Hinblick auf die Effektivität wurden u. a. die prozentuale Verbesserung des hsCRP-Spiegels und die Verbesserung des DAS28-CRP-Scores von Baseline bis Woche 12 bestimmt, sowie die Anteile von Patienten mit einem ACR20/50/70-Ansprechen und einer DAS28-Remission $< 2,6$. Die Verträglichkeit von Zunsemetinib war

gut, schwere unerwünschte Ereignisse blieben aus.

Im Hinblick auf die Wirksamkeit kam es unter Zunsemetinib zu einer Reduktion der medianen hs-CRP-Spiegel um ≥ 42 % zu allen Zeitpunkten nach Therapiebeginn. Im Zunsemetinib-Arm kam es zu einem mittleren bzw. medianen Rückgang des DAS28-CRP-Scores in Woche 12 um 2,0 respektive 2,1 Punkte; ein ACR20/50/70-Ansprechen zu Woche 12 erreichten in der Per-Protokoll-Population (n=15/2) 60, 33 und 20 % der Patienten. Die endogenen Plasmaspiegel relevanter Zytokine (TNF α ,

MIP-1 β , IL-6, IL-8) nahmen unter der Therapie mit Zunsemetinib ab.

Für eine genauere Bewertung des Potenzials dieser Therapie ist es noch viel zu früh, aber die Limitation vorheriger MAPK-Inhibitoren im Hinblick auf Tachyphylaxie scheint überwunden zu sein, eine weitere Exploration von Zunsemetinib zunächst in einer Phase-IIb-Studie mit deutlich größeren Patientenzahlen würde sich anbieten. ○

Quelle: *ACR Open Rheumatol* 2023; 5(2): 63–70

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Spezifische ACPAs und Autoantikörper prädiktiv für ILD

Die mit rheumatoider Arthritis assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (RA-ILD) ist ein wichtiger Treiber der Mortalität von RA-Patienten – eine verbesserte Prädiktion der RA-ILD wäre daher essenziell für eine frühere Diagnose und Behandlung. Eine Gruppe US-amerikanischer Rheumatologen um Jeffrey A. Sparks, Boston, fahndete jetzt in einer genesteten Fall-Kontroll-Studie im Rahmen der prospektiven Brigham Rheumatoid Arthritis Sequential Study (BRASS) nach mit RA-ILD assoziierten ACPA-Feinspezifitäten – mit einigem Erfolg.

In der Studie wurden zwischen März 2003 und April 2016 mit RA-ILD diagnostizierte Fälle mit RA-Kontrollpatienten gemäß der Zeit der Blutprobenentnahme, Alter, Geschlecht, RA-Dauer und RF-Status gematcht. Mit einem Multiplex-Assay wurden ACPA und anti-native Proteinantikörper im gelagerten Serum vor Beginn einer RA-ILD bestimmt. Mit Hilfe von logistischen Regressionsmodellen wurden auf prospektiv gesammelte Kovariablen adjustierte Odds ratios (aORs) kalkuliert und über die Bestimmung der AUCs ein Risiko-Score für RA-ILD generiert. Es wurden 84 inzidente Fälle einer RA-ILD (mittleres Alter 67 Jahre, 77 % Frauen) und 233 RA-Kontrollen (im Mittel 66 Jahre, 80 % Frauen) selektiert.

Im Ergebnis wurden sechs signifikant mit RA-ILD assoziierte Antikörper-Feinspezifitäten identifiziert. Die Antikörper-Isotypen und Zielproteine waren IgA2 zu citrulliniertem Histon 4 (aOR 0,08), IgA2 zu citrulliniertem Histon 2A (aOR 4,03), IgG zu zyklisch citrulliniertem Filaggrin (aOR 3,47), IgA2 zu nativem zyklischen Histon 2A (aOR 5,52), IgA2 zu nativem Histon 2A (aOR 4,60) und IgG zu nativem zyklischen Filaggrin (aOR 2,53). Gemeinsam prädizierten diese sechs Antikörper das Risiko für RA-ILD besser als alle klinischen Faktoren kombiniert (AUC 0,84 vs. 0,73). Daraus wurde ein RA-ILD-Risikoscore entwickelt, der diese Antikörper mit klinischen Faktoren (Rauchen, Krankheitsaktivität, Glukokortikoid-Ein-

nahme und Adipositas) kombiniert. Bei einer prädizierten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer RA-ILD von 50 % erreichte der Score sowohl ohne (2,6) als auch mit (5,9) Antikörper-Biomarkern eine Spezifität ≥ 93 % für RA-ILD.

Nach Validierung in weiteren Studien könnte solch ein Risiko-Score von großem Interesse für die klinische Praxis sein. Auch weisen die Befunde auf eine Rolle synovialer Protein-Antikörper in der Pathogenese der RA-ILD hin. ○

Quelle: *Lancet Rheumatol* 2023; 5(2): e77-e87

Interstitielle Lungenerkrankungen: Wie sind die Verläufe?

Auch aufgrund neuer Erkenntnisse zur Therapie ist die RA-ILD zuletzt stärker in den Fokus des Interesses gerückt. Südkoreanische Rheumatologen um Eun Young Lee, Seoul, untersuchten jetzt in der multizentrischen, prospektiven KORAIL-Kohorte den Verlauf der Lungenfunktion sowie der RA-Krankheitsaktivität und fahndeten nach prädiktiven Faktoren für eine Verschlechterung der Lungenfunktion bei RA-ILD.

In die Beobachtungsstudie wurden 140 RA-ILD-Patienten eingeschlossen, die mindestens 2 Lungenfunktionstests unterzogen wurden und deren RA-Krankheitsaktivität und ILD-Status (HRCT) jährlich über drei Jahre hinweg erfasst wurde. Eine gruppenbasierte Modellierung wurde angewendet, um Cluster bestimmter Prozentsätze der erwarteten forcierten Vitalkapazität (FVC%pred) zu bilden und Verläufen der Lungenfunktion zuzuordnen.

Vier unterschiedliche Verläufe der FVC%pred waren „verbessert“ (n=11, 7,9 %), „stabil“ (n=68, 38,4 %), „lang-

sam abnehmend“ (n=54, 48,6 %) und „rasch abnehmend“ (n=7, 5,0 %). Bei den meisten (77,7 %) Patienten blieb die RA-Krankheitsaktivität stabil oder verbesserte sich. Damit ist der Verlauf der Lungenfunktion nicht mit jenem der RA-Krankheitsaktivität vergleichbar. Ein Alter ≥ 70 Jahre (relatives Risiko, RR 10,8; 95% KI 1,30-89,71) und eine in den 2 Jahren zuvor diagnostizierte frühe RA (RR 10,1; 95% KI 1,22-84,2) waren mit einem erhöhten Risiko für eine rasch abnehmende FVC%pred assoziiert. Das Risiko für eine Verschlechterung der Lunge oder die Mortalität stiegen bei Patienten sowohl mit einer simultanen Diagnose

von RA und ILD innerhalb von 24 Wochen (RR 9,18; 95% KI 2,05-41,0) als auch mit dem Ausmaß der Lungenbeteiligung (RR 3,28; 95% KI 1,12-9,60).

Im Ergebnis zeigte sich bei der Mehrzahl der RA-ILD-Patienten somit eine stabile oder nur langsam abnehmende Lungenfunktion. Bei 5 % sank diese aber rasch ab, vor allem bei Älteren mit früher RA. Die Verläufe der Lungenfunktion und RA-Krankheitsaktivität waren dabei durchaus unterschiedlich. ○

Quelle: *Rheumatology* 2023; doi: 10.1093/rheumatology/kead027

ADULTES STILL-SYNDROM

IL-1-Inhibition bewährt sich in der klinischen Praxis

Für die Therapie von Patienten mit adultem Still-Syndrom (AOSD) gibt seit Kurzem die S2e-Leitlinie der DGRh trotz eher schwacher Evidenz konkrete Empfehlungen zum Vorgehen nach unzureichendem Ansprechen auf NSAR und Glukokortikoide (GK). Zugelassen in dieser Situation sind lediglich der Interleukin (IL)-1-Rezeptorinhibitor Anakinra sowie der IL-1 β -Inhibitor Canakinumab. Gerade bei refraktärer Arthritis gibt es aber auch positive Daten für das ebenfalls in der Leitlinie empfohlene Tocilizumab. Zu Canakinumab stellte eine internationale Studiengruppe um Luca Cantarini, Siena (Italien), nun Real-World-Daten zu dessen Einsatz als First-line-bDMARD vor.

In der retrospektiven Auswertung des internationalen „AutoInflammatory Disease Alliance“ (AIDA)-Registers wurden 26 AOSD-Patienten (17 weiblich, 16 in der systemischen Phase und 10 in der fortgeschrittenen chronisch-artikulären Phase der Erkrankung) untersucht. Nachdem die Patienten zuvor mit konventionellen Therapien (NSAR, GK und csDMARDs wie Methotrexat) behandelt wurden, hatten sie in der zweiten Therapielinie Canakinumab als erstes bDMARD zusätzlich zu ihrer Erstlinientherapie erhalten. Primäres Zielkriterium war ein komplettes Ansprechen, definiert als vollständiges Abklingen aller krankheitsbedingten klinischen Erscheinungen und Senkung

aller Entzündungsparameter (ESR, CRP, Serum-Ferritin) in den Normalbereich. Nach 3, 6 und ≥ 12 Monaten Follow-up zeigten 69,2, 87,5 und 92,3 % der Patienten ein vollständiges Ansprechen auf Canakinumab. Die GK-Gabe konnte um 93 % gesenkt werden – von zu Beginn im Median 25 mg/Tag auf 5 mg/Tag nach 3 und 2,5 mg/Tag nach 12 Monaten ($p < 0,00004$). (1) Wie in einer fast parallel im Dezember 2022 erschienenen Publikation zu 31 mit Tocilizumab behandelten AOSD-Patienten aus dem AIDA-Register (2), zeigten sich auch hier keine Unterschiede im Ansprechen in Abhängigkeit von der Phase der AOSD (systemisch vs. chronisch-artikulär). (1)

Diese Daten unterstützen die Empfehlungen der neuen DGRh-Leitlinie zur AOSD, aufgrund der bekannten Nebenwirkungen einer langfristigen GK-Therapie frühzeitig bDMARDs in Erwägung zu ziehen. Insgesamt erzielten die Patienten unabhängig vom Krankheitsstadium gute Ergebnisse in puncto Krankheitskontrolle, Reduktion artikulärer Symptome, Einsparung von GK/csDMARDs und Verträglichkeit. ○

Quellen:

- 1 *Front Med* 2022; 9: 1071732
- 2 *Semin Arthritis Rheum* 2022; 57: 152089

GICHTARTHRITIS

Schutzwirkung durch Tee und Kaffee erhärtet sich

Zu einer möglichen Verbindung von Tee- oder Kaffeekonsum mit einem geringeren Gichtrisiko gab es bereits Untersuchungen, eine etwaige Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde bislang aber kaum prospektiv erfasst. Chinesische Experten um Jie Huang, Shenzhen, und Tao Wu, Peking, ermittelten in einer prospektiven Kohortenstudie nun quantitativ die Assoziation zwischen dem Genuss von Tee oder Kaffee und dem Risiko, eine Gichtarthritis zu entwickeln.

In die Untersuchung eingeschlossen wurden 447.658 Teilnehmer aus der großen UK Biobank-Langzeitstudie, die initial keine Gicht hatten. Der Tee- und Kaffeekonsum wurden zu Baseline erfasst und mittels Cox-proportionalen Risikomodellen die Assoziation zwischen Tee- und Kaffeegenuss und inzidenter Gicht abgeschätzt; zusätzlich wurde auch nach einem Dosis-Bezug gefahndet.

Während eines medianen Follow-up von 13,42 Jahren wurden 3.053 Gichtfälle registriert. Die Assoziationen zwischen

Tee, Kaffee und Gicht waren nichtlinear, mit einer signifikanten Reduktion des Risikos durch ca. 6 Tassen/Tag Tee und 3 Tassen/Tag Kaffee. Verglichen mit Nicht-Tee/Kaffee-Trinkern hatten jene Teilnehmer, die > 6 Tassen Tee oder Kaffee pro Tag konsumierten ein um 23 % (Hazard ratio, HR 0,77, 95% KI 0,66-0,91) bzw. 40 % (HR 0,60, 95% KI 0,47-0,77) geringeres Risiko für Gicht (dies galt übrigens auch für dekoфеinierten Kaffee).

Zu modifizieren scheint diese Assoziation eine Hyperurikämie. Im Vergleich zu

Nicht-Kaffee-Trinken mit Hyperurikämie hatten jene Teilnehmer ohne Hyperurikämie, die täglich ≥ 4 Tassen Kaffee zu sich nahmen, das geringste Gichtrisiko (HR 0,34; 95% KI 0,28-0,41).

Auch wenn man solche Studien nicht überinterpretieren sollte, sind die Befunde doch interessant. ○

Quelle: *Rheumatology* 2023; doi: 10.1093/rheumatology/kead019

GICHTARTHRITIS

Neue Therapieoptionen am Horizont

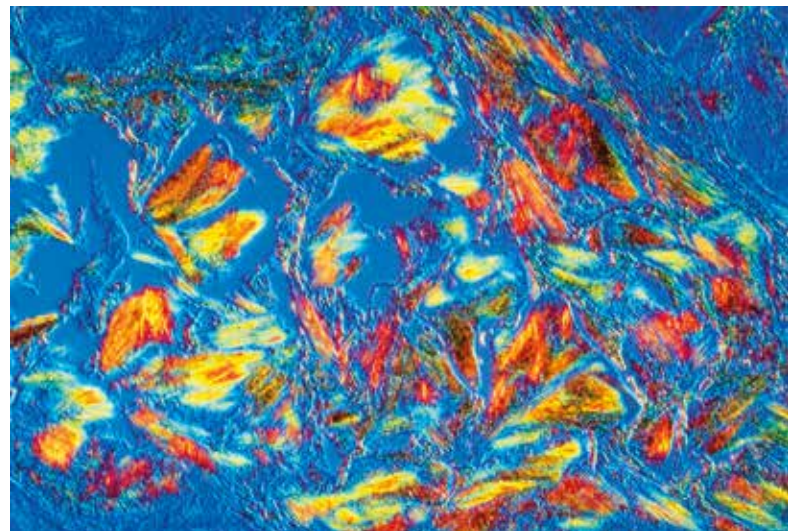
Auch wenn bei Gichtpatienten die langfristige Adhärenz für eine harnsäuresenkende Therapie zumeist das größere Problem sein dürfte als die Effektivität der etablierten Medikamente, gibt es doch Bedarf für Behandlungsalternativen mit entweder noch höherer Wirksamkeit vor allem bei therapierefraktärer Gicht oder ganz generell im Hinblick auf ein möglichst gutes Sicherheitsprofil. Auf einem recht guten Weg scheint sich nach einer Phase-II-Dosisfindungsstudie der Nicht-Purin-Xanthinoxidase-Inhibitor (XOI) Tigulixostat zu befinden. Noch nicht veröffentlichten Daten zufolge überzeugte auch der neue, selektive URAT1-Inhibitor AR882 in einer Phase-IIb-Studie.

Zunächst zu der von Kenneth G. Saag, Birmingham (USA), und Kollegen publizierten randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-II-Studie CLUE, in der bei Gichtpatienten mit Hyperurikämie die Sicherheit und Effektivität der Senkung der Serum-Harnsäure (sUA)-Spiegel dem neuen XOI Tigulixostat geprüft wurde. In der multizentrischen Dosisfindungsstudie wurden 143 Gichtpatienten mit Hyperurikämie (im Mittel 54 Jahre, meist Männer, Krankheitsdauer 12 Jahre, ca. 25 % mit Tophi, sUA-Spiegel 9,0 mg/dl) nach einer Washout-Phase im Verhältnis 1:1 für 12 Wochen auf orales Tigulixostat 50 (n=34), 100 (n=38) oder 200 mg/Tag (n=37) oder Placebo (n=34) randomisiert.

Ursprünglich war ein aktiver Komparator-Arm mit Febuxostat geplant, was aber nach der damaligen Labeländerung in den USA bezüglich dessen kardiovaskulärer Sicherheit nach 13 Patienten wieder fallen gelassen wurde. In allen vier Gruppen erhielten die Patienten Colchicin als Schubprophylaxe. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil von Patienten mit sUA-Spiegeln <5,0 mg/dl in Woche 12.

Tigulixostat und AR882 vielversprechend in Phase-II-Studien

Im Ergebnis erreichte ein signifikant größerer Anteil von Patienten in den drei Tigulixostat-Dosisgruppen (47,1 % mit der 50 mg-, 44,7 % mit der 100 mg- und 62,2 % mit der 200 mg-Dosierung) gegenüber dem Placebo-Arm (2,9 %) in Woche 12 einen sUA-Spiegel <5,0 mg/dl (alle $p < 0,0001$). Auch die mittlere prozentuale Reduktion der sUA-Spiegel ab Baseline war zu allen Zeitpunkten unter Tigulixostat signifikant größer (-38,8 bis -61,8 %) im Vergleich zu Placebo (alle $p < 0,0001$), in Woche 12 betrug die Differenz in absteigender Dosierung -56, -44 und -41 %. Eine milde Niereninsuffizienz beeinträchtigte nicht die Effektivität, diese war bei einer eGFR über oder unter 90 ml/min/1,73 m² vergleichbar. Gichtschübe traten in allen Gruppen ähnlich häufig auf (9,4 bis 13,2 %), selbiges galt für unerwünschte Ereignisse (50,0 bis 56,8 %), die mild bis moderat waren. Im „indirekten Vergleich“ scheint die Effektivität von Tigulixostat wohl eher größer als die von Allopurinol oder Febuxostat zu sein. (1) Auch wenn die Frage nach der besten Dosierung im Grunde nicht beantwortet wurde, ist bereits eine 12-monatige Phase-III-Studie mit ca. 2.500 Patienten angelaufen, in



der erneut drei Dosierungen (100, 200, 300 mg/Tag) getestet werden.

Hoffentlich bereits auf dem EULAR dürften in Gänze die Ergebnisse einer weltweiten, 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-IIb-Studie zu dem URAT1-Inhibitor AR882 vorgestellt werden, in der 140 Patienten mit chronischer Gicht (sUA im Mittel 8,6 mg/dl, zahlreiche Komorbiditäten) auf 50 bzw. 75 mg/Tag AR882 oder Placebo randomisiert wurden. Bestimmt wurden die sUA-Spiegel (<6, <5, <4 oder <3 mg/dl) in Woche 12.

Nach 12 Wochen zeigte sich ein medianer Rückgang des sUA-Spiegels unter 75 und 50 mg AR882 um 56 % (auf 3,5 mg/dl!) bzw. um 42 % (auf 5,0 mg/dl). Unter der 75 mg bzw. 50 mg-Dosierung erreichten 89, 82, 63 und 29 % bzw. 78, 50, 8 und 0 % der Patienten sUA-Spiegel <6, <5, <4 oder <3 mg/dl nach 12 Wochen. Schwere Nebenwirkungen blieben aus, hier bleiben aber die vollumfänglichen Studiendaten abzuwarten. Angesichts der massiven Harnsäuresenkung verspricht diese Therapie, so sie sich als sicher erweist, eine raschere Reduktion von Tophi und potenziell auch Gichtschüben. (2)

Quellen:

- 1 Arthritis Rheumatol 2023; doi: 10.1002/art.42447
- 2 Pressemitteilung Arthroci Therapeutics, Inc., 5. Januar 2023

PSORIASIS-ARTHRITIS

Lässt sich die Entstehung durch bDMARDs bremsen?

Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis haben Biologika die Krankheitskontrolle revolutioniert. Ob deren Einsatz auch die Progression zur Psoriasis-Arthritis (PsA) verzögert, ist unklar. Eine US-amerikanische Gruppe um Shikha Singla, Milwaukee, untersuchte jetzt in einer retrospektiven Kohortenstudie die Zeit bis zur Entwicklung einer inzidenten entzündlichen Arthritis bei neu auf ein bDMARD eingestellten Psoriasis-Patienten.

Auf Basis einer nationalen Stichprobe aus der elektronischen Gesundheitsdatenbank des US-basierten TriNetX-Netzwerks wurden zwischen Anfang 2014 und Mitte 2022 insgesamt 15.501 erwachsene Patienten mit doppelt gesicherter Psoriasis-Diagnose in die Studie eingeschlossen (im Mittel 50,2 Jahre, 54,2 % Frauen), denen neu ein TNF α -Inhibitor (TNFi), Interleukin (IL)-17 (IL-17i), IL-23i oder IL-12/23i verordnet wurde. Mittels verschiedener statistischer Verfahren wurde die Zeit bis zu einer inzidenten PsA (oder auch anderen entzündlichen Arthritis) berechnet und auch ein Vergleich der angewendeten bDMARDs mit TNFi als Referenz durchgeführt (gewichtet auf demografische

und klinische Kovariablen). 976 (6,3 %) der Patienten entwickelten eine entzündliche Arthritis mit einer kumulativen Inzidenz von 2,6/100 Personenjahre. In multivariablen Regressionsanalysen war das Risiko hierfür signifikant geringer unter Verordnung von IL-12/23i (adjustierte Hazard ratio, aHR 0,58; 95% KI 0,43-0,76) oder IL-23i (aHR 0,41; 95% KI 0,17-0,95) gegenüber TNFi; für IL-17i zeigte sich gegenüber TNFi keine signifikante Differenz (aHR 0,86; 95% KI 0,54-1,38). Für IL-12/23i persistierten die Ergebnisse in allen Sensitivitätsanalysen (auch spezifisch für PsA), für IL-23i in 3 von 6 dieser Sensitivitätsanalysen bei Anlegen eines höheren diagnostischen Schwellenwerts für entzündliche Arthritis.

In dieser großen US-Kohortenstudie führte eine Psoriasis-Therapie mit IL-12/23i oder IL-23i zu einem gegenüber TNFi verringerten Risiko für eine Progression zu einer entzündlichen Arthritis (bzw. PsA).

Ob dem aber tatsächlich so ist, bleibt unklar – dies ließe sich nur in randomisierten, kontrollierten Studien oder wenigstens einer prospektiven Beobachtungsstudie mit klarer Definition einer PsA herausfinden. ○

Quelle: *Lancet Rheumatol* 2023; 5(4): e200-e207

Zwei Entitäten: Axiale PsA und axiale SpA mit Psoriasis

Zwischen der PsA und axialen Spondyloarthritis (axSpA) gibt es bestimmte Überlappungen. So entwickelt eine Subgruppe von PsA-Patienten auch eine axiale Beteiligung (axiale PsA, axPsA), während sich eine Subgruppe von axSpA-Patienten zugleich mit einer Psoriasis präsentiert (axSpA mit Pso). Die Therapie der axialen PsA basiert meistens auf den Erfahrungen bei axSpA, was aber nicht immer ideal ist, wenn man an Interleukin (IL)-23-Inhibitoren denkt, die bei axPsA, aber nicht axSpA wirksam sind. Deutsche Rheumatologen um Anne Constanze Regierer, Berlin, verglichen nun auf Basis der prospektiven Längsschnitt-Kohortenstudie RABBIT-SpA demografische und krankheitsspezifische Parameter der axPsA und axSpA mit Pso.

In RABBIT-SpA wurde axPsA definiert auf Basis der klinischen Beurteilung durch Rheumatologen und der Bildgebung (Sacroiliitis gemäß den modifizierten New York-Kriterien im Röntgenbild oder Zeichen aktiver Entzündung im MRT oder Syndesmophyten/Ankylose im Röntgen oder Zeichen aktiver Entzündung im MRT der Wirbelsäule). Eine axSpA wurde stratifiziert in eine axSpA mit oder ohne Pso. Eine Psoriasis fand sich bei 181 von 1.428 axSpA-Patienten (13 %). Von den 1.395 PsA-Patienten wiesen 359 (26 %) eine axiale Beteiligung auf, wobei 297 (21 %) die klinische und 196 (14 %) die Bildgebungs-Definition für eine axiale PsA-Manifestation erfüllten. Die axSpA mit Pso unterschied sich von der axPsA, unabhängig davon, ob die klinische oder Bildgebungs-Definition angelegt wurde. So waren axPsA-Patienten älter, häufiger Frauen und seltener HLA-B27+. Periphere Manifestationen fanden sich häufiger bei axPsA als axSpA mit Pso, während Uveitis und CED häufiger bei axSpA mit Pso präsent waren. Keine relevanten Unterschiede gab es bei der Krankheitslast.

Nach wie vor gibt es keine einheitliche Definition der axPsA. Sie unterscheidet sich aber unabhängig von den eingesetzten Definitionen in ihren klinischen Manifestationen von der axSpA mit Pso.

Diese Befunde stützen die Hypothese, dass axSpA und PsA mit axialer Beteiligung unterscheidbare Entitäten sind, weshalb Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien bei axSpA (siehe IL-23-Inhibition) wohl nicht zwingend auf axPsA übertragen werden können. ○

Quelle: *RMD Open* 2023; 9(1): e002837

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

PSORIASIS-ARTHRITIS

Neue Erkenntnisse zum Risiko unter JAK-Inhibitoren

Im Gefolge der bei rheumatoider Arthritis durchgeführten ORAL Surveillance-Studie kam es zu Einschränkungen bei Tofacitinib und nun auch anderen Januskinase (JAK)-Inhibitoren aufgrund eines gegenüber TNF α -Hemmern potenziell höheren Risikos für schwere kardiovaskuläre (CV)-Ereignisse (MACE) und Malignitäten. Wie bestimmte CV-Ausgangsriskien im Falle von Tofacitinib bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis (PsA) und Psoriasis (PsO) einzuschätzen sind, untersuchte eine internationale Gruppe um Arne Yndestad, Oslo (Norwegen), in einer Post-hoc-Analyse zu mit ≥ 1 Dosis Tofacitinib behandelten Studienteilnehmern, in die drei Phase-III/Long Term Extension (LTE)-Studien bei PsA und sieben Phase-II/LTE-Studien bei PsO eingingen.

Bestimmt wurden die Inzidenzraten (IRs: Ereignisse/100 Patientenjahre, PJ) für MACE und Malignitäten (außer nicht-melanozytärer Hautkrebs) in Subgruppen mit atherosklerotischer CV-Erkrankung in der Anamnese (ASCVD) sowie gemäß dem 10-Jahresrisiko für ASCVD (in Patienten ohne bekannte ASCVD) und Vorliegen eines metabolischen Syndroms (MetS) zu Baseline. Für 783 Patienten mit PsA und 3.663 mit PsO betrug die Tofacitinib-Exposition 2.038 bzw. 8.950 PJ (mediane Dauer 3,0 bzw. 2,4 Jahre), 40,9 bzw. 32,7 % hatten ein MetS. 6,6 % (PsA) und 4,0 % (PsO) der Patienten hatten anamnestisch eine ASCVD,

je ca. 20 % hatten ein mittleres/hohes 10-Jahres-ASCVD-Risiko zu Baseline.

Bei PsA und PsO zeigten sich die höchsten IRs für MACE bei Patienten mit ASCVD in der Anamnese oder hohem 10-Jahresrisiko für ASCVD zu Baseline. 5 von 6 PsA-Patienten mit MACE hatten zu Baseline ein MetS. Die IRs für Malignitäten waren bei jenen PsA-Patienten mit mittlerem bzw. hohem 10-Jahres-ASCVD-Risiko zu Baseline am höchsten. In dieser Gruppe hatten 8 von 9 mit Malignitäten zu Baseline ein MetS. In der PsO-Kohorte waren die IRs für Malignitäten vor allem höher bei hohem

vs. niedrigem bzw. mittlerem 10-Jahres-ASCVD-Risiko zu Baseline.

Bei mit Tofacitinib behandelten PsA/PsO-Patienten waren damit ein gesteigertes ASCVD-Risiko und bereits vorliegendes MetS mit höheren IRs für MACE und Malignitäten assoziiert. Die Autoren plädieren für eine sorgfältige Erfassung des CV-Risikos vor Therapiebeginn und schlagen ein intensiviertes Krebs-screening bei Patienten mit erhöhtem ASCVD-Risiko vor. ○

Quelle: *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2023; 15: 1759720X221149965

Was bringen neuere b/tsDMARDs versus TNF-Inhibitoren?

Mit der Aufnahme neuerer b/tsDMARDs bei Psoriasis-Arthritis (PsA) befassten sich skandinavische Rheumatologen um Bente Grintborg, Kopenhagen (Dänemark). Auf Basis der Daten aus fünf nordischen Registern strengten sie zudem einen Vergleich der Retentionsraten und Effektivität gegenüber dem TNF α -Inhibitor Adalimumab an.

Eingeschlossen wurden PsA-Patienten, die zwischen 2012 und 2020 neu ein b/tsDMARD starteten, wobei neben der Medikation und Patientencharakteristika auch Komorbiditäten berücksichtigt wurden. Die 1-Jahres-Retentionsraten und 6-Monats-Effektivität (niedrige Krankheitsaktivität, LDA, gemäß DAPSA-28-Score) für neuere b/tsDMARDs (Abatacept, Apremilast, Ixekizumab, Secukinumab, Tofacitinib, Ustekinumab) wurden mit adjustierten logistischen Regressionsmodellen stratifiziert nach Therapiezyklus (Erst-, Zweit-, Drittlinie etc.) mit Adalimumab verglichen.

iv) und 4.767 mit neueren b/tsDMARDs (21 % Biologika-naiv) ein. Die Aufnahme neuerer b/tsDMARDs stieg ab 2014 und erreichte 2018 ein Plateau. Adalimumab war häufiger die Ersttherapie, neuere b/tsDMARDs kamen öfter bei Biologika-erfahrenen Patienten zum Zug. Als Zweit- bzw. Drittlinien-b/tsDMARD erzielte Adalimumab eine signifikant höhere Retentionsrate (65 %) und häufiger eine LDA (59 %) gegenüber Abatacept (45/37 %), Apremilast (43/35 %), Ixekizumab und Ustekinumab (jeweils nur LDA: 40 %), unterschied sich aber nicht signifikant von anderen b/tsDMARDs.

eine Minderheit der Patienten langfristig auf der Medikation und noch weniger erreichten eine LDA.

Die Überlegenheit von Adalimumab gegenüber manchen neueren b/tsDMARDs (vor allem IL-17 bzw. -12/23-Inhibitoren) ist überraschend. Zu hoch sollte man die Ergebnisse sicherlich nicht hängen (mehr auf Gelenke fokussierter Endpunkt, oft eher geringe Anzahl von Therapiezyklen bei neueren b/tsDMARDs) – auch sehr viel Rechenarbeit schließt bestimmte Verzerrungen nicht gänzlich aus. ○

In die Analyse gingen 5.659 Therapiezyklen mit Adalimumab (56 % Biologika-na-

Unabhängig vom Wirkprinzip blieb ab der b/tsDMARD-Zweitlinie jeweils nur

Quelle: *Ann Rheum Dis* 2023; doi: 10.1136/ard-2022-223650

PSORIASIS-ARTHRITIS

Geschlechtsspezifische Differenzen unter bDMARDs

Auch bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis (PsA) sind Einflüsse des Geschlechts auf Krankheitscharakteristika und das Therapieansprechen gut belegt. In einer Post-hoc-Analyse der europäischen, nicht-interventionellen PsABio-Studie, in der Patienten neu ein bDMARD, den Interleukin (IL)-23-Inhibitor Ustekinumab oder einen TNF α -Inhibitor erhielten, verglichen nun Irene E. van der Horst-Bruinsma, Nijmegen (Niederlande), und Kollegen, die Persistenz, Krankheitsaktivität, PROs und Sicherheit der beiden Wirkprinzipien bei Frauen und Männern nach 6 und 12 Monaten.

Zu Baseline war die Krankheitsdauer bei den 512 Frauen und 417 Männern vergleichbar (6,7 vs. 6,9 Jahre), deutliche Unterschiede zeigten sich aber in der mittleren Krankheitsaktivität gemäß klinischem (c)DAPSA (32,3 vs. 26,8), bezüglich der körperlichen Funktion im HAQ-DI (1,3 vs. 0,93) und Auswirkungen der PsA (PRO) gemäß dem PsAID-12-Score (6,0 vs. 5,1).

Auch im weiteren Verlauf fielen die Verbesserungen in den Scores bei Frauen mit PsA gegenüber Männern geringer aus. Nach 12 Monaten hatten 175/303

(57,8 %) Frauen und 212/264 (80,3 %) Männer eine niedrige Krankheitsaktivität (LDA) im cDAPSA erreicht, 96/285 (33,7 %) im Vergleich zu 137/247 (55,5%) erreichten eine minimale Krankheitsaktivität (MDA). Die HAQ-DI-Scores verbesserten sich auf 0,85 vs. 0,50 und die PsAID-12-Scores auf 3,5 vs. 2,4. Überdies war auch die Therapiepersistenz bei Frauen signifikant geringer als bei Männern ($p < 0,001$). Eine ungenügende Wirksamkeit war der dominierende Grund für eine Beendigung der Therapie, dies unabhängig vom Geschlecht und eingesetzten bDMARD.

Schon vor der Initiierung der bDMARDs wiesen Frauen stärkere Krankheitsbeschwerden auf als Männer, sie erreichten nach einem Jahr seltener eine deutliche Verbesserung (LDA bzw. MDA) und auch die Therapiepersistenz war niedriger. Zur Reduktion dieser erheblichen Unterschiede bedarf es mehr Forschung zu den zugrundeliegenden Mechanismen, um das Therapiemanagement von Frauen künftig zu verbessern. ○

Quelle: *Rheumatology* 2023;
doi: 10.1093/rheumatology/kead089

AXIALE SPONDYLOARTHRITIS

Schwangerschaften werden immer sicherer

Die Evidenz zu mit Schwangerschaften und Geburten assoziierten Risiken bei Frauen mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) ist lückenhaft und teils widersprüchlich. Neue Daten hierzu liefern schwedische Experten um Matilda Morin, Stockholm, die das Risiko ungünstiger Schwangerschaftsergebnisse in einer großen Kohorte von axSpA-Patientinnen im zeitlichen Verlauf und unter verschiedenen Therapien untersuchten.

In die registerbasierte Kohortenstudie gingen zwischen April 2007 und Dezember 2020 erfolgte Geburten in Schweden von Frauen mit axSpA und der Allgemeinbevölkerung ein, 1:10 gematcht auf Jahr der Geburt, Alter der Mutter und Parität ($n=1.580$ vs. $n=15.792$).

Die primäre Datenquelle war das prospektive medizinische Geburtenregister (MBR), das 98 % der Geburten in Schweden erfasst. Diese Daten wurden mit dem nationalen Patienten- und Medikamentenregister verknüpft. Das Risiko für ungünstige Schwangerschaftsergebnisse wurde analysiert, dies auch über die Zeit und in Abhängigkeit vom Einsatz

von NSAR und DMARDs mit Hilfe einer Poisson- bzw. linearen Regression.

Für die 1.580 Geburten der axSpA-Patientinnen zeigte sich im Vergleich ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten (Risk ratio, RR 1,43; 95% KI 1,13-1,80), Präeklampsie (RR 1,44; 95% KI 1,08-1,92), Kaiserschnitte (RR 1,59; 95% KI 1,37-1,84) und schwere kindliche Infektionen (RR 1,29, 95% KI 1,05-1,59).

Die gute Nachricht: Die Risiken für Frühgeburten, Kindsinfektionen und Kaiserschnitte nahmen im Untersuchungszeitraum jährlich um 0,5 Prozentpunkte ab, parallel zu einem häufigeren Einsatz von

TNF α -Inhibitoren während der Schwangerschaft.

Auch wenn solche Studien mit Vorsicht zu interpretieren sind, scheint bei axSpA der Einsatz von bDMARDs (vor allem TNF α -Inhibitoren) während der Schwangerschaft relativ sicher zu sein und könnte sich bei leitliniengerechter Anwendung über eine bessere Krankheitskontrolle somit eher positiv auf die Schwangerschaftsergebnisse auswirken. ○

Quelle: *Lancet Rheumatol* 2023; 5(3): e121-e129

AXIALE SPONDYLOARTHRITIS

Geschlechtsspezifische Aspekte im Blickpunkt

Dass bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) geschlechtsspezifische Unterschiede zu beachten sind, ist gut etabliert. Französische Rheumatologen um Laure Gossec, Paris, untersuchten Differenzen im Hinblick auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit bei früher axSpA über sechs Jahre in der nationalen, prospektiven, multizentrischen DESIR-Kohorte.

In der Längsschnittanalyse dieser Kohorte wurde die Krankheitsentwicklung von 494 DMARD-naiven, die ASAS-Klassifikationskriterien für axSpA erfüllenden Patienten (50,4 % Männer) mit einer Krankheitsdauer <3 Jahre über die ersten sechs Jahre prospektiv verfolgt (im Mittel 31,9 Jahre, Krankheitsdauer 20,7 Monate). Es erfolgte dabei ein Vergleich der Krankheitsaktivität (ASDAS-CRP), globalen Patienteneinschätzung (PGA), systemischen Entzündung (CRP) und radiografischen Sakroiliitis zwischen Frauen und Männern mit Hilfe von linearen und logistischen gemischten Modellen. Mit einem k-means-Algorithmus wurden die Verläufe der Krankheitsaktivität bei Frauen und Männern über den Follow-up-Zeitraum modelliert.

Im Verlauf des Follow-up zeigten sowohl Frauen als auch Männer klare Verbesserungen im ASDAS-CRP, PGA und CRP. Frauen hatten aber über die Zeit einen höheren ASDAS-CRP und PGA im Vergleich zu Männern (beide $p < 0,0001$) bei insgesamt ähnlichen CRP-Spiegeln ($p = 0,089$), während bei Männern eine größere Zunahme struktureller Schäden beobachtet wurde ($p < 0,0001$). Jeweils ein Drittel der Männer und Frauen (33 bzw. 34 %) wurden in die Verlaufskategorie "persistierend hohe/sehr hohe Krankheitsaktivität" eingestuft, jedoch waren die ASDAS-CRP-Scores in diesen Kategorien bei Frauen insgesamt höher.

Die Take-Home-Message ist somit, dass bei früher axSpA das klinische

Outcome (Krankheitsaktivität und Symptome) in den ersten sechs Jahren der Nachbeobachtung bei Frauen schlechter war als bei Männern – dies obwohl die CRP-Werte vergleichbar waren und die Männern im Hinblick auf die radiografische Sakroiliitis deutlich schlechter abschnitten. Trotz ähnlicher Verteilung schwerer Krankheitsverläufe waren die Aktivitätsscores von Frauen dieser Gruppe höher. Die evidenten Einflüsse des Geschlechts auf die Therapieergebnisse und das Krankheitsempfinden sollten künftig noch stärker adressiert werden – nicht nur bei axSpA. ○

Quelle: *Arthritis Care Res* 2023;
doi: 10.1002/acr.25103

Einfluss von NSAR auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse

Die Ermittlung der Inzidenz schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) unter NSAR und verschiedenen DMARDs über einen Beobachtungszeitraum von acht Jahren bei neu in ein nationales Sozialversicherungssystem für chronische Erkrankungen (LTI) aufgenommenen Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS) war das Ziel französischer Experten um Olivier Fakih, Besançon.

Die nationale Kohortenstudie basierte auf SNDS, der französischen Medizin-Verwaltungs-Datenbank, die Daten zu Hospitalisierungen, LTI und Nutzung der ambulanten Versorgung enthält.

Eingeschlossen wurden alle französischen Patienten im LTI-System mit AS in den Jahren 2010 bis 2013. Das Follow-up endete am 31. Dezember 2018. Das Auftreten von MACE (Schlaganfälle, Myokardinfarkte [MI]) und Komorbiditäten wurde mit Hilfe spezieller Algorithmen ermittelt. Eine Analyse konkurrierender Risiken mit Propensity-Scoring unter Anwendung einer inversen Gewichtung wurde durchgeführt, um kumulative Inzidenzen und Subhazard ratios (SHRs) für die verschiedenen Therapien zu kalkulieren.

Zwischen 2010 und 2013 wurden 22.929 AS-Patienten eingeschlossen (im Mittel 43,0 Jahre, 44,9 % Männer). Die kumulativen 8-Jahres-Inzidenzen für MACE, Schlaganfall und MI betrugen 1,81, 0,97 bzw. 0,85 %. NSAR (SHR 0,39, 95% KI 0,32-0,50; $p < 0,001$) und TNF α -Inhibitoren (SHR 0,61, 95% KI 0,46-0,80; $p < 0,001$), nicht aber Interleukin (IL)-17-Inhibitoren (SHR 2,10, 95% KI 0,79-5,57) waren mit einem geringeren Risiko für MACE assoziiert.

Trotz oder gerade wegen der vielen Rechenarbeit sollten die Daten nicht über-

interpretiert werden – die IL-17-Inhibitoren waren damals anfangs noch gar nicht zugelassen und wurden oft nach Versagen auf TNF α -Inhibitoren eingesetzt, und dass NSAR das MACE-Risiko stärker als TNF α -Inhibitoren senken, scheint ebenfalls wenig plausibel.

Es bleibt aber vielleicht die wichtige Erkenntnis, dass vermutlich auch NSAR das MACE-Risiko eher senken, als dass sie es erhöhen. ○

Quelle: *Rheumatology* 2023;
doi: 10.1093/rheumatology/kead072

BILDGEBENDE DIAGNOSTIK

Mögliche Differenzialdiagnose bei Rückenschmerz: Überbrückende Spondylophytenbildung

ANAMNESE: Der Patient stellt sich zur rheumatologischen Abklärung vor. Es bestehen bereits seit mehreren Jahren Rückenbeschwerden. 5/2022 akute Schmerzsymptomatik, vor allem nachts im Liegen. Abklingen der Beschwerdesymptomatik nach Physiotherapie. Der behandelnde Orthopäde wünschte eine Abklärung hinsichtlich einer seronegativen axialen Spondylarthritis (axSpA). 6/2022 MRT der Brustwirbelsäule (BWS). Dabei Nachweis einer ausgeprägten Spondylosis deformans sowie geringfügige Bandscheibenprotrusionen. Keine Zeichen der Spondylitis.

KLINISCHER BEFUND: 190 cm, 99 kg.

Wirbelsäulenstatus: Halswirbelsäule (HWS) – Rotation eingeschränkt (30-0-30°). Keine segmentalen Unterschenkel im Bereich der BWS. Lendenwirbelsäule (LWS): Schober lumbalis 10/14 cm, Fingerbodenabstand ca. 20 cm. Kein sicherer Druckschmerz im Bereich des Iliosakralgelenks (ISG). Gelenkstatus: Angedeutete Heberdenknötchen an den Fingerendgelenken.

LABOR: Hb 13,2 g/dl, CRP <5 mg/l, BKS 8/h, Leukozyten 7.600/μl, RF neg., ccP-Ak neg., ANA 1:100.

BILDGEBENDE DIAGNOSTIK: Röntgen s. u.

DIAGNOSE: Degeneratives LWS-Syndrom mit überbrückender Spondylophytenbildung und Bandscheibenraumverschmälerungen

Als Spondylarthrose bezeichnet man degenerative Veränderungen der Wirbelbogengelenke (Facettengelenke). Diese beruht auf einem meist altersbedingten Verschleiß (Arthrose) der kleinen Zwischenwirbelgelenke. Im Gegensatz zu entzündlichen Wirbelsäulenveränderungen reagiert der Körper auf die Knorpelschäden durch eine horizontale Verbreiterung der knöchernen Anteile (Spondylophyten).

Die Ausrichtung der Syndesmophytenbildung bei axSpA, insbesondere dem Prototyp Spondylitis ankylosans, findet dagegen vertikal statt. Diese knöchernen Veränderungen sind irreversibel. Durch reaktive entzündliche Veränderungen der Kapsel als auch knöchernen Appositionen kann es zu Reizungen, Irritationen und Quetschungen der Nervenwurzeln mit der typischen Symptomatik einer Lumbalgie oder Ischialgie kommen. Meist geht die Spondylarthrose mit der Ausbildung von Spondylophyten mit einer Osteochondrose einher.

Degenerative Veränderungen an den Wirbelkörpern (und Intervertebrälräumen) werden als Spondylosis deformans (Spondylose) bezeichnet. ○



Abb. 1



Abb. 2

RÖNTGEN: Abb. 1 (seitlich) und 2 (ap): LWS in 2 Ebenen (mit ISG): Z.T. überbrückende Spondylophytenbildung beginnend am Brustwirbelkörper (BWK) 11 und bis zum Sakralwirbelkörper (SWK) 1 reichend. Überbrückende Spondylophytenbildung (inkomplett und komplett) an Lendenwirbelkörper (LWK) 2/3, LWK 3/4 und LWK 4/5. Bandscheibenraumverschmälerung L4/L5 und L5/S1. Das ISG ist bds. einsehbar – keine entzündlichen Veränderungen.

Prof. Dr. med. Herbert Kellner
Facharzt für Innere Medizin,
Rheumatologie,
Gastroenterologie und
Physikalische Medizin
Romanstr. 9, 80639 München

VEXAS-SYNDROM

Vermutlich viel höhere Prävalenz als bislang vermutet – Konsequenzen für die tägliche Praxis

Beim erstmals im Jahr 2020 beschriebenen VEXAS (Vakuolen, E1-Ubiquitin-aktivierendes Enzym, X-chromosomal, Autoinflammatorisch, Somatisch)-Syndrom handelt es sich um eine primär Männer betreffende autoinflammatorische Systemerkrankung mit hoher Sterblichkeit (ungefähr 50 % in den 5 Jahren nach der Diagnosestellung), die unter anderem mit Fieber und niedrigen Blutsauerstoffwerten einhergeht. Pathogene somatische Varianten im UBA1-Gen sind mit vielfältigen klinischen Manifestationen (v. a. rheumatologisch, pulmologisch, hämatologisch) assoziiert, die eine korrekte und schnelle Diagnose erschweren können. US-amerikanische Experten um David Beck, New York, legen nunmehr auf Basis einer retrospektiven Beobachtungsstudie erstmals Daten zur Prävalenz vor.

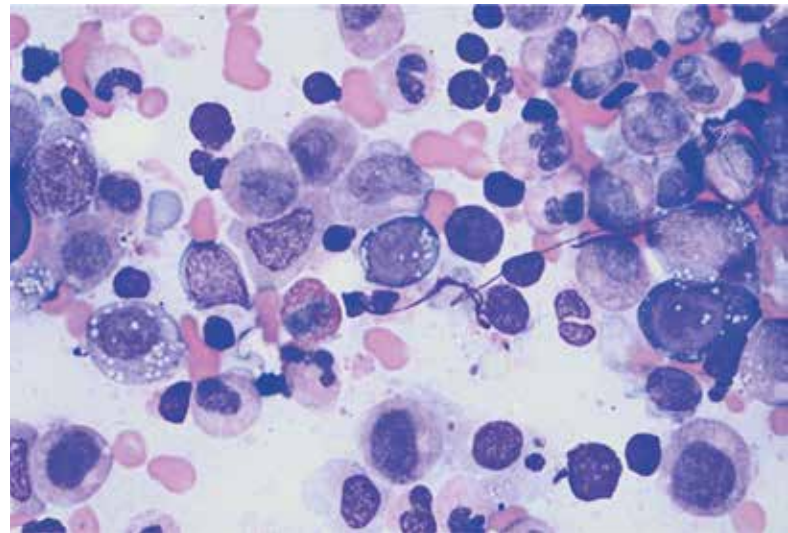
Zur besseren Einschätzung der Häufigkeit des meist im fortgeschrittenen Erwachsenenalter auftretenden VEXAS-Syndroms wurden die Daten von 163.096 unselektierten US-Patienten aus einer großen Gesundheitsdatenbank (Geisinger MyCode Community Health Initiative) im Bundesstaat Pennsylvania (im Mittel 52,8 Jahre, 61 % Frauen, 94 % weiß) nach klinischen Hinweisen und auf eine genetische Veranlagung für das VEXAS-Syndrom gescreent.

In dieser Kohorte hatten insgesamt 11 Personen (davon 9 männlich, 2 weiblich) somatische Varianten in UBA1 (dieses befindet sich auf dem X-Chromosom und kodiert für das Ubiquitin-like modifier activating enzyme 1) und wiesen alle klinischen Manifestationen des VEXAS-Syndroms auf. 45 % davon erfüllten zudem die Kriterien von rheumatologischen und/oder hämatologischen Komorbiditäten. Bei allen Personen wurde eine Anämie (Hb im Mittel 7,8 g/dl) festgestellt. Fast alle diagnostizierten Anämien waren makrozytär und traten gemeinsam mit Thrombozytopenien auf (jeweils 91 %). Zwei weibliche Personen trugen heterozygote Varianten in UBA1. Darüber hinaus wurde bei einer zwölften Person eine gänzlich neue UBA1-Variante (c.1861A>T; p.Ser621Cys) identifiziert.

Männer sind deutlich häufiger betroffen

Insgesamt wurden UBA1-Varianten bei 1 von 13.591 Personen identifiziert (95 % KI 1:7.775 bis 1:23.758), wurde nur die Altersgruppe >50 Jahre berücksichtigt, stieg die Prävalenz sogar auf 1:7.931. Männer waren häufiger betroffen als Frauen (1 von 4.269 Männern >50 Jahre; 95% KI 1:2.319 bis 1:7.859) und 1 von 26.238 Frauen >50 Jahre (95% KI, 1:7.196 bis 1:147.669).

Damit ist das VEXAS-Syndrom wahrscheinlich häufiger als eine Reihe anderer autoinflammatorischer Erkrankungen, einschließlich von Vaskulitiden wie der Granulomatose mit Polyangiitis (ca. 1/18.000) oder der Polyarteritis nodosa (ca. 1/33.000) und auf ähnlichem Niveau wie beispielsweise das Behçet-Syndrom (ca. 1/10.000) oder das myelodysplastische



Syndrom (ca. 1/14.000). Mehr als eine erste Schätzung ist dies allerdings noch nicht, für genauere Aussagen bedarf es noch größerer und zudem deutlich diverserer Kohorten.

Worauf in der Praxis zu achten ist

Trotz der sicherlich noch gegebenen Unsicherheiten bezüglich der Prävalenz sollte diese Studie Rheumatologen durchaus zu denken geben. Offenbar handelt es sich beim VEXAS-Syndrom keineswegs um eine ganz seltene Indikation, mit der man im Praxisalltag quasi nie zu rechnen hat.

Die Autoren empfehlen aus diesen Gründen daher, bei allen Patienten ≥50 Jahre, die sich mit einer Kombination von unklaren rheumatologischen, hämatologischen, dermatologischen und pulmologischen Symptomen präsentieren, gezielt auf das VEXAS-Syndrom zu screenen. Mittels humangenetischer Diagnostik sollte dabei auf die somatische Mutation des UBA1-Gens auf dem X-Chromosom getestet werden.

Quelle: JAMA 2023; 329(4): 318-324

IGG4-ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN

Potenziellen Therapiekandidaten auf der Spur

Bei Immunglobulin G4-assoziierten Erkrankungen (IgG4-RD) ist eine Therapie mit Glukokortikoiden (GK) zwar oft erfolgreich, langfristig jedoch problematisch und es fehlt an alternativen Optionen bei darunter unzureichender Krankheitskontrolle oder bei häufigen Rezidiven. Chinesische Experten um Lingli Dong, Jixin Zhong und Cong Ye, Wuhan, publizierten nun eine Fallserie zu dem u. a. bei SLE in Prüfung befindlichen BLYS/APRIL-Inhibitor Telitacicept. Bei retroperitonealer Fibrose (RPF) veröffentlichte eine andere chinesische Gruppe um Cuiping Pan, Guangzhou, und Chenghua Luo, Peking, positive Ergebnisse für die Kombination aus Prednison und dem mTOR-Inhibitor Sirolimus.

Eine prospektive, einarmige klinische Studie zu Telitacicept bei IgG4-RD wurde initiiert, nachdem bei einem Patienten mit bilateral vergrößerten Unterkiefer- und Ohrspeicheldrüsen sowie 12 geschwollenen Lymphknoten nach dem Absetzen von GK (dann auch neu renale Beteiligung) dieser eine weitere GK-Therapie verweigerte und mit Telitacicept (s.c. 160 mg/Woche) binnen 60 Wochen eine Verbesserung im IgG4-RD Responder Index (RI) von 12 auf 1, der Symptome, IgG4-, IgE-, IgG- und IgM-Spiegel sowie Normalisierung von C3, C4, Kreatinin und eGFR eingetreten war. Danach wurde 9 weitere Fälle rek-

rutiert (8 Mikulicz/systemisch, 1 Kopfhals-Bereich). Im Trend zeigte sich bei abgesehen von häufigen Reaktionen an der Einstichstelle guter Sicherheit eine signifikante Reduktion des IgG4-RD RI sowie Serum-IgM nach 24-wöchigem Follow-up, jedoch sprachen 4 Patienten nicht an, sodass insgesamt 60 % eine partielle Remission erreichten (prädiktiv für eine Remission waren höhere Serum Ig-Spiegel und mehr Plasmablasten zu Baseline, negativ schlugen höhere Lymphozytenzahlen zu Buche). (1)

Bei der zumindest partiell IgG4-assoziierten RPF gelang in einer einarmigen

klinischen Studie mit 8 Patienten mit der Kombination aus Prednison (graduelle Reduktion) und dem mTOR-Inhibitor Sirolimus über 48 Wochen eine Reduktion des fibrösen Gewebes in der CT um gut 50 % und von Entzündungsmarkern um ca. 70 %. Angesichts einer insgesamt guten Verträglichkeit der Therapie könnte dies bei RPF ein interessanter Ansatz sein. ○

Quellen:

- 1 *Ann Rheum Dis* 2023; doi: 10.1136/ard-2022-223529
- 2 *Ann Rheum Dis* 2023; doi: 10.1136/ard-2022-223736

BEHÇET-SYNDROM

Gute Erfahrungen mit Tocilizumab in europäischer Studie

Bei Patienten mit einem Behçet-Syndrom (BS) werden in Abhängigkeit von der Manifestation eine ganze Reihe von csDMARDs und bDMARDs (sowie Apremilast) eingesetzt, bei schweren Verläufen handelt es sich dabei häufig um TNF α -Inhibitoren. Eine europäische Studiengruppe um David Saadoun, Paris (Frankreich), untersuchte nun kürzlich in einer Studie die Effektivität des Interleukin (IL)-6-Rezeptorinhibitors Tocilizumab bei Patienten mit einem refraktären BS.

In der multizentrischen Studie wurden 30 die internationalen BS-Kriterien erfüllende, an europäischen Referenzzentren mit Tocilizumab behandelte Patienten analysiert. Das klinische Ansprechen wurde sechs Monate nach Therapiebeginn erfasst. 90 % der BS-Patienten hatten zuvor auf TNF α -Inhibitoren nicht ausreichend angesprochen oder diese nicht vertragen. Der IL-6-Rezeptorinhibitor zeigte mit einer Ansprechrate von 83 % eine gute Wirksamkeit in dem therapierefraktären Kollektiv. 60 und 23 % der Teilnehmer erreichten ein komplettes bzw. partielles Ansprechen.

Interessant ist ein Blick auf die BS-Manifestationen: Ein komplettes Ansprechen zeigte sich bei 67, 60 und 42 % der Studienteilnehmer mit Uveitis (n=18), neurologischen (n=5) und mukokutanen und/oder artikulären Manifestationen (n=7).

Tocilizumab zeigte einen signifikanten steroidsparenden Effekt mit einer Abnahme der medianen täglichen Prednison-Dosis von 20 mg/Tag zu Beginn auf 9 mg/Tag nach 6 Monaten (p<0,001). Die Anzahl der BS-Patienten, die eine begleitende DMARD-Therapie benötigten, fiel parallel dazu von 23 auf 13 % in Mo-

nat 6. Milde bis moderate unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei 20 % der Patienten auf, schwere UE (Pneumonie, GI-Perforation, Septikämie), die in 2 Fällen zum Therapieabbruch führten, bei 10 %. Tocilizumab könnte damit insbesondere bei BS-Patienten mit Uveitis und neurologischen Manifestationen eine Alternative zu Anti-TNF-Therapien darstellen, wobei aber die teils geringen Fallzahlen zu berücksichtigen sind. ○

Quelle: *J Rheumatol* 2023; doi: 10.3899/jrheum.221106

ANCA-ASSOZIIERTE VASKULITIDEN

Update der EULAR-Empfehlungen 2022 veröffentlicht

Da die letzten EULAR-Empfehlungen zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) aus dem Jahr 2016 stammten, war angesichts der vielen seitdem publizierten Studien das zuvor auf dem EULAR-Kongress vorgestellte Update, das sowohl Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), mikroskopische Polyangiitis (MPA) als auch die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) abdeckt, überfällig. Die aktualisierte Leitlinie publizierten jetzt Bernhard Hellmich, Tübingen, und Kollegen. Abgewertet wurde die Plasmapherese, aufgewertet Rituximab, neu aufgenommen wurden Avacopan (GPA/MPA) und Mepolizumab (EGPA).

Das Leitlinien-Update wurde von einer 20-köpfigen interdisziplinären Task Force aus 16 europäischen Ländern und den USA gemäß den üblichen EULAR SOPs basierend auf einer systematischen Literaturrecherche erstellt. Erstmals wurden vier übergreifende Prinzipien formuliert. Alles in Allem gibt es nun 17 spezifische Empfehlungen, 6 Empfehlungen sind neu, 8 wurden überarbeitet, 3 blieben unverändert und 3 wurden in übergreifende Prinzipien umgewandelt. Trotz zahlreicher Fortschritte bleiben viele Fragen noch offen, wie auch die umfangreiche „Research Agenda“ unterstreicht.

Erstes übergreifendes Prinzip ist, dass AAV-Patienten die beste Versorgung angeboten werden sollte, die auf einer gemeinsamen Entscheidungsfindung („shared decision“) von Patienten und Arzt unter Berücksichtigung von Effektivität, Sicherheit und Kosten basieren muss. Zweitens sollten Patienten Zugang zu Schulung haben mit einem Fokus auf die Auswirkungen von AAV und deren Prognose, wichtigen Warnzeichen und Therapien (inkl. therapieassoziierten Komplikationen). Drittens sollten AAV-Patienten regelmäßig auf therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse und Komorbiditäten gescreent werden. Es werden eine Prophylaxe und Lebensstilberatung zur Reduktion therapieassoziiierter Komplikationen und anderer Komorbiditäten empfohlen. Viertens wird betont, dass es sich bei AAV um seltene, heterogene und potenziell auch lebens- und organbedrohende Erkrankungen handelt, die daher eines multidisziplinären Managements in Zentren mit, oder mit sofortigem Zugang zu spezifischer vaskulitischer Expertise bedürfen.

Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick

Unverändert ist Empfehlung (1): Eine Gewebebiopsie unterstützt stark die Diagnose einer Vaskulitis und wird zusätzlich empfohlen zur Etablierung einer neuen AAV-Diagnose und zur weiteren Evaluation von Patienten mit Verdacht auf eine rezidivierende Vaskulitis. Neu ist Empfehlung (2): In Patienten mit Zeichen/Symptomen, die den Verdacht auf die Diagnose einer AAV aufkommen lassen, wird eine Testung auf sowohl PR3- als auch MPO-ANCA mit einem qualitativ hochwertigen Antigen-spezifischen Assay als primärem Testverfahren empfohlen. Revidiert wurde Empfehlung (3): Für die Remissionsinduktion

von Patienten mit neuer oder rezidivierender, organ- oder lebensbedrohender GPA/MPA wird die Kombination aus Glukokortikoiden (GK) mit entweder Rituximab (RTX) oder Cyclophosphamid (CYC) empfohlen, bei rezidivierender Erkrankung präferenziell RTX. Modifiziert wurde auch die Empfehlung (4): Für die Remissionsinduktion bei nicht organ- oder lebensdrohender GPA/MPA wird die Kombination aus GK und RTX empfohlen, die in der vorherigen Version noch primär empfohlenen Substanzen Methotrexat (MTX) und Mycophenolat Mofetil (MMF) können als Alternativen zu RTX erwogen werden.

Neu ist Empfehlung (5): Als Teil des Regimes zur Remissionsinduktion bei GPA/MPA wird eine orale GK-Therapie empfohlen mit einer Startdosis von 50-75 mg Prednisolon/Tag, in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Weiter wird eine schrittweise Reduktion der GK-Dosis auf 5 mg Prednisolon/Tag nach 4-5 Monaten empfohlen (letzteres basierend auf dem Protokoll der PEXIVAS-Studie). Ebenfalls neu ist die Empfehlung (6): Avacopan in Kombination mit RTX oder CYC kann zur Remissionsinduktion bei GPA/MPA als Teil einer Strategie zur substanziellen Reduktion der GK-Exposition erwogen werden (dies auf Basis der ADVOCATE-Studie). Revidiert wurde – erneut als Ergebnis der PEXIVAS-Studie – die Empfehlung (7): Ein Plasmaaustausch kann als Teil einer Therapie zur Remissionsinduktion bei GPA/MPA bei Patienten mit Serum-Kreatinin >300 µmol/l aufgrund einer aktiven Glomerulonephritis erwogen werden. Hingegen wird von einer routinemäßigen Anwendung eines Plasmaaustauschs zur Behandlung einer alveolären Hämorrhagie bei GPA/MPA abgeraten. Umformuliert wurde auch Empfehlung (8): Für im Hinblick auf die Remissionsinduktion therapieresistente GPA/MPA-Patienten wird eine eingehende erneute Bestimmung des Krankheitsstatus und von Komorbiditäten mit der Erörterung von zusätzlichen oder anderen Therapieoptionen empfohlen. Diese Patienten sollten in enger Abstimmung mit einem Vaskulitis-Zentrum behandelt oder an ein solches überwiesen werden.

Eine Revision erhielten auch die Empfehlungen zur Remissionserhaltung: So wird (9) zur Erhaltung der Remission bei GPA/MPA nach einer Induktion mit entweder RTX oder CYC eine Therapie mit RTX empfohlen. Als Alternativen können Azathioprin oder MTX erwogen werden. Es wird zudem in (10)

empfohlen, die remissionserhaltende Therapie bei de-novo GPA/MPA über 24-48 Monate (ab erreichter Remission) fortzuführen. Eine längere Dauer sollte bei rezidivierenden Patienten oder solchen mit erhöhtem Rezidivrisiko erwogen werden, dies aber unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz und der Risiken einer fortgesetzten Immunsuppression.

Nun zur EGPA (11): Zur Remissionsinduktion von Patienten mit neuer oder rezidivierender, organ- oder lebensbedrohender EGPA wird neu eine Kombination aus hochdosierten GK und CYC empfohlen. Eine Kombination aus Hochdosis-GK und RTX kann als Alternative erwogen werden. Auch neu ist Empfehlung (12), wonach für die Remissionsinduktion bei nicht organ- oder lebensbedrohender EGPA zu einer Therapie mit GK geraten wird. Bei Patienten (13) mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne eine aktive organ- oder lebensbedrohende Erkrankung wird – auf Basis der MIRRA-Studie – neu der Einsatz von Mepolizumab empfohlen.

Für die (14) Remissionserhaltung bei EGPA nach erfolgreicher Remissionsinduktion bei Organ- oder lebensbedrohender Erkrankung sollte eine Therapie mit MTX, Azathioprin, Mepoli-

zumab oder RTX erwogen werden. Im Falle einer nicht organ- oder lebensbedrohenden EGPA wird zur Remissionserhaltung Mepolizumab empfohlen.

Unverändert blieb Empfehlung (15): Beim Management von AAV-Patienten wird empfohlen, dass eine strukturierte klinische Untersuchung, eher als eine alleinige ANCA- und/oder CD19+ B-Zell-Testung alleine, die Entscheidung für einen Therapiewechsel leiten sollte. Gleiches gilt für (16): Bei AAV-Patienten mit RTX-Therapie wird die Messung der Serum-Immunglobulin-Konzentrationen vor jedem RTX-Zyklus zur Entdeckung einer sekundären Immundefizienz empfohlen. Aufgrund neuer Studiendaten revidiert wurde Empfehlung (17): Für AAV-Patienten, die RTX, CYC und/oder Hochdosis-GK erhalten, wird zur Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PJP) oder andere Infektionen der Einsatz von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) empfohlen. Wie üblich wurden Therapiealgorithmen sowohl für GPA/MPA (Abb. 1) als auch EGPA (Abb. 2) entwickelt.

Quelle: Ann Rheum Dis 2023; doi: 10.1136/ard-2022-223764

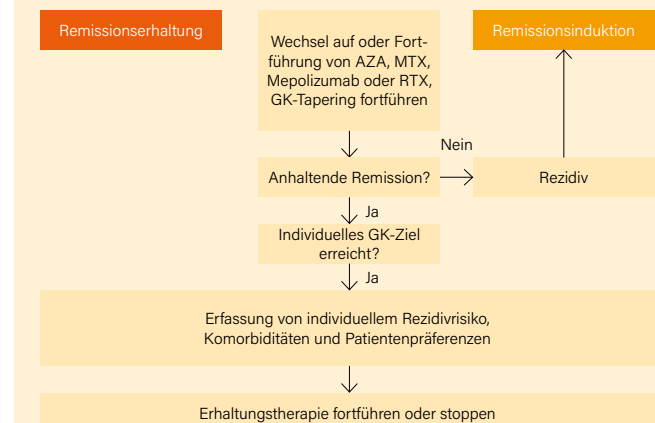
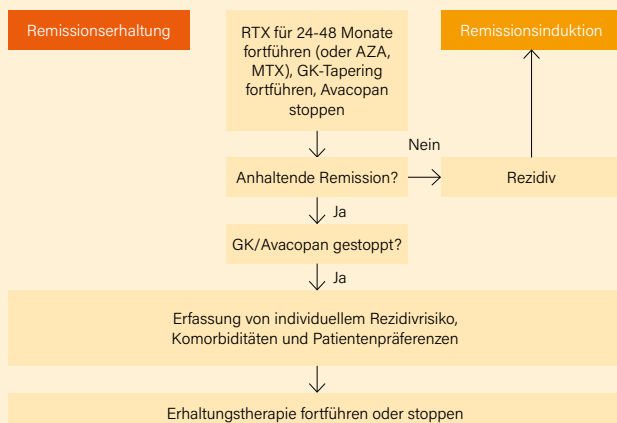
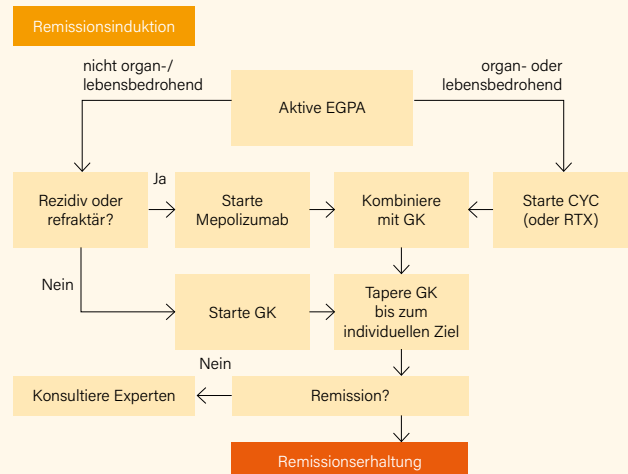
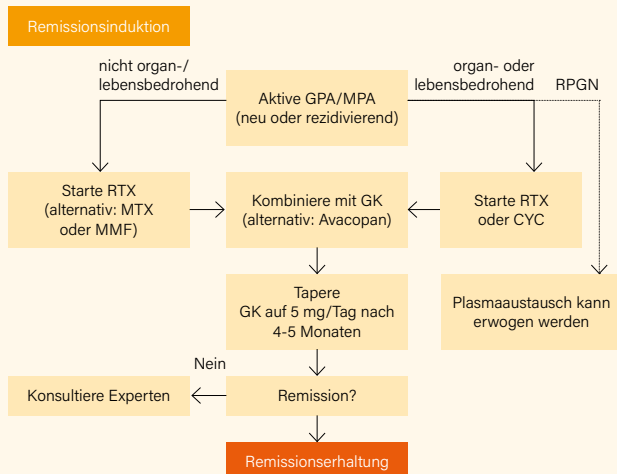


Abb. 1: Therapiealgorithmus bei GPA/MPA

Abb. 2: Therapiealgorithmus bei EGPA

ANCA-ASSOZIIERTE VASKULITIDEN

Mitochondriale DNA: Neuer Marker für aktive Entzündung

Bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV), also Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA), triggert ANCA die Bildung von NETs (neutrophil extracellular traps), wobei entweder mitochondriale DNA (mtDNA) oder nukleäre DNA (nDNA) freigesetzt wird, die zur Inflammation beitragen kann. Das Ziel einer deutsch-schweizerischen Studie von Ulrich A. Walker, Basel (Schweiz), und Kollegen war es, prospektiv das Ausmaß und die Art von zirkulierender DNA bei AAV sowie den klinischen Nutzen einer DNA-Quantifizierung zu untersuchen.

Die DNA wurde aus plättchenfreiem Plasma von 101 konsekutiven AAV-Patienten (80 mit GPA und 21 mit MPA; medianes Alter 64 Jahre, 50,5 % Frauen, Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] zwischen 0 und 30) sowie 92 gesunden Kontrollen (medianes Alter 51 Jahre, 58,7 % Frauen) isoliert, die Anzahl von mtDNA- und nDNA-Kopien mittels PCR bestimmt und zusätzlich klinisch relevante Daten erhoben.

Die mediane Anzahl von mtDNA-Kopien war bei AAV-Patienten 13-mal höher als bei den gesunden Kontrollen, während sich die Konzentration von nDNA nicht

zwischen beiden Gruppen unterschied. Die Patienten mit aktiver AAV (BVAS >0) hatten wiederum median eine 4-fach höhere Anzahl von mtDNA-Kopien als Patienten, die sich in Remission befanden ($p=0,03$). Im Gegensatz zur nDNA korrelierte die mtDNA signifikant mit dem BVAS ($r=0,30$; $p=0,002$) und war in multivariablen Analyse mit der AAV-Krankheitsaktivität assoziiert. Eine ROC-Analyse ergab, dass die mtDNA-Quantifizierung eine Differenzierung zwischen aktiver AAV (BVAS >0) und gesunden Kontrollen mit einer Sensitivität von 96,1 % und Spezifität von 98,9 % erlaubte (AUC 0,99). In 27 AAV-Patienten mit Fol-

low-up-Daten korrelierten Veränderungen der mtDNA-Spiegel, aber nicht der CRP-Wert oder ANCA-Titer mit BVAS-Veränderungen ($r=0,56$; $p=0,002$).

Fazit: Anders als nDNA ist die mtDNA im Plasma von AAV-Patienten erhöht und könnte zur systemischen Inflammation beitragen. Im Vergleich zu den im Labormonitoring etablierten Biomarkern der AAV-Aktivität könnte mtDNA Vorteile aufweisen. ○

Quelle: *Rheumatology* 2023;
doi: 10.1093/rheumatology/kead015

Risikofaktoren für schwere Infektionen auf der Spur

Bei AAV tragen schwere Infektionen maßgeblich zur Mortalität und Morbidität bei, im ersten Jahr nach der Diagnosestellung sind sie die führende Todesursache. Nachdem Risikofaktoren bisher vor allem in retrospektiven Analysen erfasst wurden, gingen Andreas Kronbichler, Cambridge (Großbritannien), und internationale Kollegen der RAVE-ITN-Forschergruppe dieser Frage anhand von Daten der randomisierten, kontrollierten RAVE-Studie auf den Grund. Ein spezieller Fokus lag dabei auf den Effekten einer *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PjP)-Prophylaxe.

Analysiert wurden die Daten von 197 AAV-Patienten aus der RAVE-Studie, die mit Rituximab (RTX) oder Cyclophosphamid (CYC) und nachfolgend Azathioprin (AZA) behandelt wurden. Klinische und Labordaten von Patienten mit und ohne schwere Infektionen (\geq Grad 3) wurden verglichen und mittels Cox-Regressionsmodellen nach Risikofaktoren für solche gefahndet.

18 von 22 (82 %) der auftretenden schweren Infektionen wurden in den ersten sechs Monaten nach dem Studienbeginn dokumentiert, am häufigsten waren Atemwegsinfektionen (15 von 22, 68 %). Zu Baseline wurden bei Patien-

ten mit schweren Infektionen (unter RTX oder CYC/AZA) im Vergleich niedrigere absolute Zahlen von CD19+-Zellen beobachtet, während sich für CD5+B- und CD3+T-Zellen kein solcher Unterschied fand. In einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse waren höhere Baseline-Serum-Immunoglobulin M-Spiegel mit einem höheren Risiko für schwere Infektionen assoziiert (Hazard ratio, HR 1,005; $p=0,011$), während eine höhere Baseline-CD19+B-Gesamtzellzahl (HR 0,995; $p=0,006$) und vor allem PjP-Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP/SMX; Cotrimoxazol) (HR 0,232; $p=0,004$) mit einem niedrigeren Risiko schwerer Infektionen verbunden

waren. Der Einsatz von TMP/SMX war mit einem niedrigeren Risiko für schwere Infektionen in beiden Gruppen (RTX, HR 0,204; $p=0,019$ bzw. CYC/AZA, HR 0,232; $p=0,032$) assoziiert.

Die wohl wichtigste Lehre aus diesen Daten ist die große Bedeutung einer PjP-Prophylaxe, wobei TMP/SMX auch andere Atemwegsinfektionen zu reduzieren scheint. Vor Therapiebeginn könnte eine niedrige CD19+B-Zellzahl als Marker für eine schlechte Immunkompetenz dienen. ○

Quelle: *Ann Rheum Dis* 2023;
doi: 10.1136/ard-2022-223401

ANCA-ASSOZIIERTE VASKULITIDEN

Vier Verlaufsformen der renalen Beteiligung identifiziert

Bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) kann das volle Spektrum chronischer Nierenerkrankungen (CKD) bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) auftreten. Nachdem die Verläufe der Nierenbeteiligung über die Zeit nur ungenügend verstanden sind, suchten US-amerikanische Experten um Zachary S. Wallace, Boston, jetzt in einer Studie nach entsprechenden Mustern.

Aus der Massachusetts General Brigham AAV-Kohorte wurden 225 Patienten mit ≥ 2 Kreatinin-Messungen (einschließlich zu Baseline, ± 30 Tage vor/nach Therapiebeginn) eingeschlossen und die eGFR bestimmt. Longitudinale Veränderungen der eGFR wurden in ein Gruppen-basiertes Verlaufsmodell eingebaut, um sich ähnelnde Muster der Veränderung der Nierenfunktion zu identifizieren. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels verschiedener statistischer Verfahren (Chi-Quadrat- und Kruskal-Wallis-Test) analysiert.

Insgesamt wurden 4 distinkte Verläufe einer renalen Beteiligung bei AAV identifiziert: „rasch abnehmende Nie-

renfunktion“ (n=20, 8 %), „reduzierte Nierenfunktion“ mit einer häufig persistierenden CKD (n=82, 32 %), „erhaltene Nierenfunktion“ (n=129, 51 %) und „Erholung der Nierenfunktion“ nach initial starker Abnahme (n=24, 9 %). Die beiden ersten Gruppen hatten zu Baseline mehr Komorbiditäten (p=0,02) und eine niedrigere eGFR (p=0,01). Eine klinisch signifikante CKD (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) persistierte über 5 Jahre bei > 75 % der Patienten in der „reduziert“- versus < 40 % der Patienten in der „erhalten“-Gruppe (p<0,001). Zu einer ESRD kam es am häufigsten in der „rasche Abnahme“-Gruppe (100 %), gefolgt von der „reduziert“- und „erhalten“-Gruppe (je 7 %). Vor der Entwicklung einer ESRD lag in

95 % der Fälle bereits zu Baseline eine Nierenbeteiligung vor. Die Ätiologie der ESRD variierte, so ließen sich 90 % der Fälle mit rasch beginnender ESRD der Vaskulitis zuordnen gegenüber nur 17-44 % in den „reduziert“- und „erhalten“-Gruppen (p=0,001). Relativ mysteriös ist die vierte Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion; ob diese der Therapie zuzuschreiben ist, bleibt offen. Die Befunde sind interessant, jedoch bedarf es einer Bestätigung und noch deutlich besseren Charakterisierung dieser Verlaufsgruppen in größeren Kohorten. ○

Quelle: *Arthritis Care Res* 2023; doi: 10.1002/acr.25100

POLYMYALGIA RHEUMATICA

Fortgesetzt positive Therapieergebnisse mit Rituximab

Eine Polymyalgia rheumatica (PMR) lässt sich zwar meistens gut mit Glukokortikoiden (GK) beherrschen, zur Senkung des Steroidbedarfs oder bei häufigen Rezidiven sind aber Alternativen gefragt. Niederländische Rheumatologen um Aatke van der Maas, Nijmegen, hatten Rituximab erfolgreich bei PMR in der randomisierten, kontrollierten, 21-wöchigen BRIDGE-PMR-Studie getestet und legten jetzt 1-Jahres-Extensionsdaten mit dem Fokus auf die Raten einer GK-freien Remission vor.

In der monozentrischen Proof-of-Concept-Studie BRIDGE-PMR waren PMR-Patienten gemäß den ACR/EULAR-Kriterien 2012 bei identischer Vormedikation und beschleunigtem GK-Tapering über 17 Wochen im Verhältnis 1:1 auf eine i.v.-Dosis Rituximab 1.000 mg oder Placebo randomisiert worden. Nach Woche 21 folgte eine doppelblinde Extension bis Jahr 1 nach der Infusion (mit Standardtherapie in dieser Zeit). Primärer Endpunkt nach 52 Wochen war die Differenz bezüglich einer GK-freien Remission (PMR Activity Score [PMR-AS] < 10) bei allen Patienten (mit Imputation fehlender Daten) oder nur solchen mit

kompletten Daten. Zwischen Ende 2019 und Mitte 2021 wurden 47 in BRIDGE-PMR eingeschlossene Patienten in der Extensionsstudie nachverfolgt (23 Rituximab, 24 Placebo; im Mittel 65 Jahre, je ca. 50 % Frauen, 81 % de-novo PMR, 19 % mit Rezidiv).

In der Analyse mit Imputation zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Rituximab versus Placebo für die absolute Differenz in puncto GK-freier Remission (52 vs. 21 %, Δ 31 %; 95% KI 5-57, relatives Risiko [RR] 2,5; p=0,04). Wurden nur die 41 Patienten mit vollständigen Daten gewertet, zeigte sich noch ein positiver Trend

zugunsten von Rituximab (47 vs. 23 %, Δ 25 %, 95% KI -4 bis 53, RR 2,1; p=0,12). Bei 26 vs. 33 % der Patienten wurden unerwünschte Ereignisse verzeichnet.

Auch ein Jahr nach einer Rituximab-Dosis befand sich ein stabiler Anteil von Patienten in einer GK-freien Remission, ein steroidsparender Effekt war evident. Genauere Aussagen sind dennoch schwierig, eine größere Studie mit Rituximab in dieser Indikation wäre aufschlussreich. ○

Quelle: *Lancet Rheumatol* 2023; 5(4): e208-e214

RIESENZELLARTERITIS UND POLYMYALGIA RHEUMATICA

Erstmals Treat-to-target-Empfehlungen veröffentlicht

Eine internationale Expertengruppe um Christian Dejaco, Graz (Österreich), hat kürzlich die ersten Treat-to-target (T2T)-Empfehlungen für die Behandlung von Riesenzellarteriitis (RZA) und Polymyalgia rheumatica (PMR) veröffentlicht. Die Task Force mit 29 Mitgliedern (Rheumatologen, Internisten, einem Neuro-Ophthalmologen, einem Patientenvertreter, Methodikern und einer medizinischen Fachperson) aus 10 Ländern entwickelte auf Basis eines systematischen Literaturreviews nach Erreichen eines abgestimmten Konsensus insgesamt fünf übergreifende Prinzipien und sechs Empfehlungen.

Zunächst zu den „Overarching Principles“: Das klinische Management von RZA und PMR sollte von dem Bewusstsein geleitet werden, dass es sich um eng miteinander verknüpfte Entitäten in einem gemeinsamen Spektrum entzündlicher Erkrankungen handelt, die einzeln, simultan oder zeitlich nacheinander auftreten können. Die RZA ist ein medizinischer Notfall und bedarf aufgrund des Risikos für Sehverlust und andere ischämische Komplikationen einer sofortigen Therapie; das Management erfordert zumeist eine multidisziplinäre Zusammenarbeit. Den Patienten sollte Zugang zu Informationen über RZA und PMR angeboten werden, einschließlich zu klinischen Krankheitsmerkmalen, Patient-Reported Outcomes (PROs), potenziellen Komplikationen, den mit Therapien verbundenen Vorteilen und Risiken sowie zu relevanten Komorbiditäten. Das Management von RZA und PMR sollte auf einem „shared decision making“ zwischen informiertem Patienten und Arzt basieren. Die Behandlung von RZA und PMR sollte auf eine Maximierung der gesundheitsspezifischen Lebensqualität durch die Kontrolle der Symptome, Prävention krankheitsassoziierter Schäden und Minimierung therapieassoziierter unerwünschter Konsequenzen abzielen, wobei auch relevante Komorbiditäten berücksichtigt werden sollten.

Die Empfehlungen im Überblick

Das Behandlungsziel bei RZA und PMR sollte Remission sein; diese wird hier definiert als die Absenz klinischer Symptome und systemischer Entzündung (gemeint sind hier primär ESR/CRP, aber auch Befunde aus der Bildgebung). Zu beachten ist, dass es keine klare Definition von Remission, z. B. in Form eines Scores gibt; einen solchen zu entwickeln war nicht Ziel des Projekts, sollte aber künftig adressiert werden). Die Therapie der RZA sollte zudem auf die Prävention von Gewebeischämien und vaskulären Schäden abzielen. Die Therapiewahl bei RZA und PMR sollte auf der Krankheitsschwere und -aktivität, dem Vorliegen relevanter Komorbiditäten und potenziellen Prädiktoren des Outcomes basieren; die Therapie sollte im Krankheitsverlauf nach Bedarf angepasst werden. Komorbiditäten könnten die Beurteilung des Behandlungsziels beeinflussen und sollten daher vor einer Modifizierung der Therapie abgewogen werden. Sobald eine Remission erreicht ist, sollte diese mit der minimal effektiven Dosis der Medikation aufrechterhal-



ten werden; eine medikamentenfreie Remission kann bei einem Teil der Patienten erreicht werden (bei RZA waren dies in der GiACTA-Studie ca. 20 %, bei PMR etwa 30-60 %).

Die Krankheitsaktivität bei RZA und PMR sollte regelmäßig erfasst werden, in Abständen von 1-4 Wochen bis zum Erreichen einer Remission und längeren Intervallen (z. B. zwischen 3 und 6 Monaten) bei Patienten in stabiler Remission auf Therapie; das Monitoring von Patienten ohne Therapie sollte auf individueller Basis diskutiert werden.

Fazit: In diesen ersten T2T-Empfehlungen für RZA und PMR wurden Behandlungsziele sowie Strategien zu deren Bestimmung, Erreichung und Aufrechterhaltung definiert; Scores fehlen aber noch. Schon ein Blick auf die sehr umfangreiche Research Agenda verdeutlicht, dass vieles noch offen ist und es oftmals an Evidenz mangelt. Angesichts der Tatsache, dass derzeit jenseits von Tocilizumab viele Therapieoptionen zur Reduktion des Steroidbedarfs oder bei steroidrefraktären Patienten bei RZA (und teils auch PMR) untersucht werden und sich die Möglichkeiten der Bildgebung zunehmend verbessern, besteht hier noch Aufholbedarf.

RIESENZELLARTERITIIS

Bei Polymyalgia rheumatica ein häufiger Nebenfund im Ultraschall

Schon lange ist bekannt, dass Riesenzellarteriitis (RZA) und Polymyalgia rheumatica (PMR) häufig gemeinsam auftreten. Nachdem bislang die Prävalenz einer RZA bei neu diagnostizierten PMR-Patienten noch nicht in einer prospektiven Ultraschall-Studie erfasst wurde, holten dies nun deutsche Rheumatologen um Lara C. Burg, Bonn, in ihrer prospektiven Kohortenstudie nach.

Mit der systematischen Anwendung von muskuloskelettalem und vaskulärem Ultraschall wurde eine konsekutive Kohorte von 60 neu diagnostizierten PMR-Patienten prospektiv auf das Vorliegen einer RZA untersucht sowie die Symptome und Laborbefunde dokumentiert. Alle Patienten wurden einem Ultraschall der Schulter- und Hüftgelenke unterzogen, mit dem vaskulären Ultraschall wurden die Gesichts-, Temporal-, Karotis-, Vertebral- und Achsel-Arterien untersucht. Eine RZA-Diagnose wurde bei positivem Befund in der Bildgebung gestellt. Patienten mit PMR (PMR-Gruppe) und solche mit PMR und RZA (PMR +

RZA-Gruppe) wurden verglichen und ein CRP-Cut-off-Wert bestimmt.

Eine RZA wurde bei 28 der 60 de novo PMR-Patienten (46 %) diagnostiziert. Die PMR-Gruppe bestand aus 20 (62,5 %) Frauen mit einem mittleren Alter von 69 ($\pm 9,9$) Jahren, die PMR + RZA-Gruppe aus 11 (39,3 %) Frauen mit einem mittleren Alter von 74 ($\pm 8,4$) Jahren. Bei 13 von 28 Patienten (46 %) der PMR-RZA-Gruppe war die RZA subklinisch und wurde nur durch den Ultraschall diagnostiziert. Die PMR-RZA-Gruppe zeichnete sich durch mehr Gelenkergüsse (an der Hüfte war dies signifikant) und signifikant

höhere CRP-Werte aus. Ein CRP-Cut-off-Wert von 26,5 mg/l (Referenzbereich 0-5 mg/l) ergab eine Sensitivität von 66 % mit einer Spezifität von 73 % für RZA. Somit war eine RZA mit fast 50 % eine häufige Diagnose bei frisch diagnostizierten PMR-Patienten, in gut der Hälfte dieser Fälle war sie allerdings asymptomatisch. Zur besseren Identifizierung von PMR-Patienten mit einer subklinischen RZA könnte das Anlegen eines CRP-Werts $\geq 26,5$ mg/l hilfreich sein. ○

Quelle: *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2023; 15: 1759720X221149963

Tapering und Absetzen von Tocilizumab oft umsetzbar

Bei RZA ist Tocilizumab seit der GiACTA-Studie eine etablierte Option zur Reduktion des Steroidbedarfs oder bei Glukokortikoid (GK)-refraktären Patienten. Jedoch ist nach Absetzen des Interleukin-6-Rezeptorinhibitors (IL-6Ri) recht häufig mit Rezidiven zu rechnen. Eine italienische Gruppe um Alessandro Tomelleri, Mailand, untersuchte nun in einer prospektiven, monozentrischen Studie eine Halbierung der Dosis des IL-6Ri mit nachfolgendem vollständigen Absetzen.

In die Studie wurden prospektiv 23 RZA-Patienten eingeschlossen, Tocilizumab wurde aufgrund eines Rezidivs ($n=14$), persistierender Krankheitsaktivität ($n=5$) oder GK-assoziiierter Nebenwirkungen initiiert (2 Patienten waren auf Methotrexat [MTX], das weiter fortgeführt wurde). 14 Teilnehmer wiesen eine extrakranielle vaskuläre Beteiligung im 18FDG-PET/CT auf. Tocilizumab wurde wöchentlich für 12 Monate gegeben, danach alle 2 Wochen (Tapering) für weitere 12 Monate und dann abgesetzt. Rezidive unter dem IL-6Ri wurden mit einer temporären Erhöhung der GK-Dosis oder Zugabe von MTX gemanagt. Primärer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben 6 Monate nach Tocilizumab-Stopp, erfasst wurden

zudem das rezidivfreie Überleben auf Tocilizumab und das Ansprechen in der Bildgebung.

Während der ersten 12 Monate kam es bei 4 Patienten zu einem klinischen Rezidiv (17 %). Zu Beginn der Tapering-Phase waren alle Patienten in klinischer Remission, je zwei hatten eine aktive Vaskulitis im 18FDG-PET/CT bzw. waren auf einer GK-Therapie und vier nahmen MTX ein. In den zweiten 12 Monaten kam es unter dem verlängerten Dosisintervall (alle 2 Wochen) bei 2 Patienten (9 %) zu einem Rezidiv. Zum Zeitpunkt der Tocilizumab-Stopps waren alle Patienten steroidfrei und ohne Zeichen einer aktiven Vaskulitis im 18FDG-PET/CT. In den 6 Mona-

ten nach Beendigung von Tocilizumab erlitten 6 Patienten (26 %) ein Rezidiv. Es gab keine neuen Sicherheitssignale. Über zwei Jahr hinweg erwies sich Tocilizumab als effektiv in der Remissionsinduktion und -erhaltung. Die Rezidive waren überwiegend leicht und ließen sich durch kleine Therapieanpassungen beherrschen. Allerdings – ein bekanntes Phänomen – kam es bei einem signifikanten Anteil der Patienten (gut ein Viertel) nach dem vollständigen Absetzen zu einem Rezidiv, eine längere Nachbeobachtung über volle 12 Monate wäre hier wünschenswert gewesen. ○

Quelle: *Semin Arthritis Rheum* 2023; 59: 152174

SYSTEMISCHE RHEUMATISCHE AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

Biomarker für erleichterte Frühdiagnostik identifiziert

Erhöhte Interferon (IFN)-Spiegel sind ein charakteristisches Merkmal systemischer rheumatischer Autoimmunerkrankungen (SARD) wie systemischer Lupus erythematoses, primäres Sjögren-Syndrom oder systemische Sklerose und sind bei ANA-positiven Individuen ohne SARD-Diagnose prädiktiv für die bevorstehende Progression zur manifesten SARD. Da die Messung der IFN-Effekte über die Genexpression im Blut oft wenig praktikabel ist, untersuchten kanadische Rheumatologen um Joan Wither, Toronto, die einfachere Messung von Serum-IFN und selektierten IFN-induzierten Zytokinen auf den Nutzen als Surrogat-Biomarker für eine klinische Progression.

In die Analyse gingen 280 Teilnehmer ein, darunter 50 ANA-negative gesunde Kontrollen, 160 ANA-positive Individuen ohne SARD-Diagnose (davon 96 asymptomatisch und 64 mit einer undifferenzierten Kollagenose) und 70 SARD-Patienten. Gemessen wurden sowohl die IFN-induzierte Genexpression als auch die Zytokinspiegel (mittels ELISA oder Simoa). ANA-positive Individuen ohne SARD-Diagnose, die in den folgenden 2 Jahren neu die Kriterien für eine SARD erfüllten, wurden als Progressoren gewertet.

Die Messung der IFN α -Spiegel durch hochsensitive ELISA- oder Simoa-Kits korrelierte viel besser mit der IFN-induzierten Genexpression als die der CXCL-10- oder Galectin-9-Spiegel. Dessen ungeachtet waren hohe CXCL-10- und Galectin-9-Spiegel starker prädiktiv für eine subsequeunte Progression ANA-positiver Individuen zu einer SARD als die Messung von IFN α oder der IFN-induzierten Genexpression. Die optimale Kombination prädiktiver Zytokine (CXCL-10 und IFN α mittels ELISA bestimmt), resultierte in einer Spezifität

und einem positiv prädiktiven Wert von 100 %. Somit könnten leicht durchführbare ELISA-Assays für CXCL-10 und IFN α für die Identifizierung von ANA-positiven Personen ohne sichere SARD-Diagnose, aber mit hohem Risiko für eine unmittelbar bevorstehende symptomatische Progression genutzt werden. Dies könnte nicht nur die Frühdiagnostik erleichtern, sondern auch den Weg zur Initiierung geeigneter Therapien potenziell beschleunigen. ○

Quelle: *Arthritis Res Ther* 2023; 25(1): 21

PRIMÄRES SJÖGREN-SYNDROM

FDG-PET/CT potenziell hilfreich bei Lymphom-Diagnostik

Eine niederländische Arbeitsgruppe um Martha S. van Ginkel, Groningen, untersuchte in einer neuen Studie bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom (PSS) den Nutzen des FDG-PET/CT sowohl zur Diskriminierung zwischen PSS-Patienten mit und ohne Lymphomen als auch in der Bewertung der Krankheitsaktivität.

Eingeschlossen in die Studie wurden 70 PSS-Patienten, die einer FDG-PET/CT unterzogen wurden. Die Scans wurden visuell ausgewertet, eine quantitative Analyse wurde durch Messung der Standardised Uptake Values (SUV) der Speichel- und Tränendrüsen sowie systemischen Regionen durchgeführt. Eine ROC-Analyse diente der Identifizierung von SUV Cut-off-Werten zur Unterscheidung zwischen Lymphomen und Nicht-Lymphomen.

Bei 26 der Teilnehmer wurde ein PSS-assoziiertes Lymphom diagnostiziert (in 23 Fällen handelte es sich dabei um ein MALT-Lymphom). Die Lymphom-Patienten zeigten im Vergleich zu jenen ohne

ein solches eine höhere FDG-Aufnahme in den Ohrspeichel- und Unterkieferspeicheldrüsen und häufiger knotige Läsionen in der Lunge. Die Genauigkeit des maximalen SUV (SUVmax) in den Ohrspeichel- und Unterkieferspeicheldrüsen für die Prädiktion einer Lymphom-Diagnose war gut mit optimalen Cut-off-Werten von 3,1 und 2,9.

Nach Kombination der drei visuellen und quantitativen Befunde (knotige Lungenläsionen, SUVmax für Ohrspeichel- und Unterkieferspeicheldrüsen >3,1 bzw. >2,9) betrug die Sensitivität 92 % bei Vorliegen ≥ 1 Merkmals und die Spezifität 91 % bei Vorliegen von ≥ 2 dieser Merkmale. Überdies detektierte die FDG-PET/CT

systemische Manifestationen (vor allem der Lymphknoten, Enthesen und Lunge) bei PSS-Patienten.

Fazit ist somit, dass die FDG-PET/CT dabei helfen kann, PSS-assoziierte Lymphome bei Patienten ohne PET-Abnormalitäten auszuschließen, was bei solchen mit V. a. ein Lymphom invasive Biopsien reduzieren könnte. Auch die Detektion systemischer Manifestationen ist ein Vorteil und könnte die Auswahl der besten Stellen für eine Biopsie leiten. ○

Quelle: *Rheumatology* 2023; doi: 10.1093/rheumatology/kead071

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES

Baricitinib enttäuscht in zwei Phase-III-Studien

Beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) bleiben nach vielversprechenden Phase-II-Daten die Zulassungsstudien der große Knackpunkt, diese Erfahrung zeigte sich nun auch wieder im Falle des Januskinase (JAK)-1/2-Inhibitors Baricitinib in den identisch designten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien SLE-BRAVE-I und SLE-BRAVE-II, die von Eric F. Morand, Melbourne (Australien), und Michelle Petri, Baltimore (USA), und Kollegen publiziert wurden.

In SLE-BRAVE-I und SLE-BRAVE-II wurden Patienten mit Autoantikörper-positivem, aktiven SLE (im Mittel SLEDAI-2K ca. 10) zusätzlich zur Standardtherapie (ca. 75 % Glukokortikoide [GK], >50 % auf Immunsuppressiva [IS]) 1:1:1 für 52 Wochen auf Baricitinib 2 oder 4 mg oder Placebo randomisiert. In SLE-BRAVE-I wurden 760, in SLE-BRAVE-II 775 Patienten eingeschlossen, stratifiziert nach Krankheitsaktivität, Prednisolon-Gebrauch (eine Reduktion auf <7,5 mg/Tag bis Woche 40 war zwar nicht zwingend, wurde aber angeraten) und geografischer Region (im Mittel ca. 40 Jahre, >90 % Frauen, Krankheitsdauer 7-8 Jahre, 50 % mit einem SLEDAI-2K >10). Arthritische und kutane Beschwerden waren die am häufigsten betroffenen SLE-Domänen.

Primärer Endpunkt beider Studien war der Anteil von Patienten, die in Woche 52 ein SLE Responder Index-4 (SRI-4)-Ansprechen erreichten.

In SLE-BRAVE-I (1) erreichten unter Baricitinib 4 mg (56,7 %), aber nicht 2 mg (49,8 %), signifikant mehr Patienten ein SRI-4-Ansprechen in Woche 52 als unter Placebo (45,9 %; $p=0,016$). Kein signifikanter Unterschied war hingegen in SLE-BRAVE-II (2) auszumachen (47,1 und 46,3 vs. 45,6 %). In keiner der beiden Studien wurden die wichtigsten sekundären Endpunkte wie das SRI-4-Ansprechen in Woche 24, ein Lupus Low Disease Activity State (LLDAS), eine GK-Reduktion oder die Zeit bis zum ersten schweren Schub (SFI) erreicht. In SLE-BRAVE-I

wurde unter Baricitinib 4 mg eine signifikante Verbesserung arthritischer und kutaner Domänen (sowohl im SLEDAI-2K als auch BILAG) verzeichnet, nicht aber in SLE-BRAVE-II. Schwere unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bei 7,1 und 8,6 % (Placebo), 9,4 und 13,4 % (2 mg) bzw. 10,3 und 11,2 % (4 mg) dokumentiert; das Sicherheitsprofil war konsistent mit früheren Daten. Die Gründe für die nach der positiven Phase-II-Studie enttäuschenden Ergebnisse sind noch offen, weitergehende Analysen laufen noch. ○

Quellen:

1 *Lancet* 2023; 401(10381): 1001-1010

2 *Lancet* 2023; 401(10381): 1011-1019

Anti-dsDNA als Biomarker für B-Zell-gerichtete Therapien?

Die Therapie des SLE ist aufgrund dessen Vielgestaltigkeit überaus komplex. Britische Rheumatologen um Michael R. Ehrenstein, London, untersuchten nun in einer explorativen Analyse der randomisierten, kontrollierten BEAT-LUPUS-Studie mögliche Biomarker für ein Therapieansprechen auf Belimumab nach dem vorherigen Einsatz von Rituximab – und wurden womöglich fündig.

In der Analyse wurden die Immunprofile von 44 SLE-Patienten aus der 52-wöchigen Studie zum Vergleich von Rituximab plus Belimumab oder Placebo getestet, davon waren 21 (48 %) im Belimumab-Arm (im Mittel 39,5 Jahre, 81 % Frauen) und 23 (52 %) in der Placebo-Gruppe (im Mittel 42,1 Jahre, 91 % Frauen). 10 (48 %) der 21 Teilnehmer, die Belimumab und 8 (35 %) von 23, die Placebo nach Rituximab erhalten hatten, zeigten ein gutes klinisches Ansprechen (=Rückstufung im BILAG-Score, Reduktion der Steroiddosis auf $\leq 7,5$ mg/Tag und SLEDAI-2K ≤ 2) in Woche 52 ($\Delta 13$ %). Mit Hilfe von Machine Learning und konventioneller Statistik wurden mit einem guten klini-

schen Ansprechen assoziierte Labor- und klinische Biomarker untersucht.

Es fand sich eine prädiktive Assoziation zwischen einem erhöhten Serum-IgA2-Anti-dsDNA-Antikörper-Spiegel zu Baseline und einem guten klinischen Ansprechen auf Belimumab (vs. Placebo) nach Rituximab (nun $\Delta 48$ %; 95% KI 10-70). Der optimale Cut-off-Wert betrug 10,7 willkürliche Einheiten [AU]; Odds ratio [OR] 1,07 je zusätzlicher AU). Bei jenen Patienten mit gutem klinischem Ansprechen fiel die Serum-IgA2-Anti-dsDNA-Antikörper-Konzentration nur unter Belimumab signifikant ab. Letztere war auch mit aktiver Nierenbeteiligung assoziiert,

die Serum-IgA1-Anti-dsDNA-Antikörper- und Interferon (IFN)- α -Spiegel hingegen mit der mukokutanen Krankheitsaktivität (ohne prädiktiv für das Ansprechen zu sein). Eine hohe Serum-Interleukin (IL)-6-Konzentration zu Baseline war unabhängig von der Therapie mit einem selteneren guten klinischen Ansprechen verbunden. Die Daten müssten zunächst in einer größeren Kohorte bestätigt werden, sind aber interessant und könnten perspektivisch einen ersten Schritt in Richtung Präzisionsmedizin bei SLE bedeuten. ○

Quelle: *Lancet Rheumatol* 2023; 5(1): e24-e35

SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES

Risiko für Retinopathien unter Hydroxychloroquin auch langfristig eher gering

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) ist Hydroxychloroquin (HCQ) inzwischen ein unbestrittenes Basismedikament, es kommt aber auch bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zum Einsatz. Eine kritische Nebenwirkung bei langfristiger Einnahme ist die Entwicklung einer visusbedrohenden Retinopathie, weshalb empfohlen wird, dass die Tagesdosis nicht 5 mg/kg/Tag überschreiten sollte. Das Langzeitrisiko für Retinopathien unter HCQ über einen Zeitraum von bis zu 15 Jahren und den Einfluss der mittleren HCQ-Dosis auf dieses Risiko untersuchten US-amerikanische Experten um April M. Jorge, Boston, in einer großen Kohortenstudie.

Eingeschlossen in die Studie wurden 3.325 erwachsene Patienten die zwischen 2004 und 2020 für ≥ 5 Jahre HCQ erhalten hatten und bei denen ein leitliniengerechtes regelmäßiges Retinopathie-Screening erfolgt war.

Eine inzidente HCQ-Retinopathie wurde mittels hochauflösender optischer Kohärenztomografie (SD-OCT) bestimmt und als mild, moderat oder schwerwiegend eingestuft. Das Risiko über bis zu 15 Jahre wurde gemäß der HCQ-Dosis (>6 , 5-6 oder ≤ 5 mg/kg/Tag) mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers bewertet.

Im Beobachtungszeitraum entwickelten insgesamt 81 der Teilnehmer eine HCQ-Retinopathie (56 milde, 17 moderate und 8 schwere Fälle) mit einer kumulativen Inzidenz von 2,5 % nach 10 und 8,6 % nach 15 Jahren. In Jahr 15 betrug die kumulative Inzidenz 21,6 % für Dosierungen >6 , 11,4 % für 5-6 und 2,7 % für ≤ 5 mg/kg/Tag HCQ. Die korrespondierenden Risiken für eine moderate bis schwere Retinopathie nach 15 Jahren betrugen 5,9, 2,4 und 1,1 %.

Insgesamt bestätigt diese Kohortenstudie mit aktivem ophthalmologischem

Screening die bestehenden Empfehlungen für eine HCQ-Dosierung von maximal 5 mg/kg/Tag. Das Gesamtrisiko nach 15 Jahren belief sich auf 8,6 %, die meisten Fälle waren aber mild. Höhere HCQ-Dosierungen sind hingegen langfristig mit einem progressiv steigenden Risiko für inzidente Retinopathien assoziiert. ○

Quelle: *Ann Intern Med* 2023; 176(2): 166-173

Erhöhtes Risiko für Parkinson-Syndrom wird immer wahrscheinlicher

Einige wenige Studien hatten bereits auf eine Assoziation zwischen SLE und dem Parkinson-Syndrom (PS) hingewiesen. Jetzt scheint eine von südkoreanischen Experten um In Young Kim und Yeonghee Eun, Seoul, publizierte landesweite retrospektive Kohortenstudie unter der Verwendung der Datenbanken des National Health Insurance Service of Korea, in der gezielt nach dem Risiko für ein inzidenten PS bei SLE-Patienten gesucht wurde, dies zu bestätigen.

In die Studie eingeschlossen wurden ≥ 40 -jährige Patienten mit Diagnose eines SLE in den Jahren zwischen 2010 und 2015. Primärer Zielparameter der Studie war ein inzidenten PS, definiert als ICD-10-Code und Registrierung in einem südkoreanischen Programm für seltene Erkrankungen. Die Teilnehmer wurden verfolgt bis zur PS-Diagnose oder Ende des Jahres 2017. Die geschätzte kumulative Inzidenz eines PS in der SLE-Kohorte ($n=11.615$) wurde danach mit jener einer im Verhältnis 1:5 auf Alter und Geschlecht gematchten gesunden

Kontrollgruppe ($n=58.075$) verglichen. Berechnet wurde eine kumulative Inzidenzrate von 0,7 PS-Fällen pro 1.000 Personenjahren (PJ) in der SLE-Kohorte. Die unbereinigte Hazard ratio (HR) für ein inzidenten PS betrug in der SLE-Kohorte 1,71 (95% KI 1,25-2,36) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht, Einkommen und Komorbiditäten zu Baseline blieb immer noch ein klar erhöhtes Risiko bestehen (aHR 1,59; 95% KI 1,15-2,20).

Das Fazit ist somit, dass sich die Evidenz für eine Assoziation zwischen SLE und einem erhöhten Risiko für ein Parkinson-Syndrom (gegenüber Nicht-SLE-Kontrollen) erhärtet. Noch unklar ist der dieser Assoziation zugrundeliegende Mechanismus und welche Rolle genau die systemische Entzündung dabei spielt – hier besteht noch erheblicher Forschungsbedarf. ○

Quelle: *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2023; 15: 1759720X231152653

SYSTEMISCHE SKLEROSE

Neuartige Wirkprinzipien in Phase-II-Studien auf dem Prüfstand

Die Therapieoptionen bei systemischer Sklerose (SSc) sind weiter limitiert, daran wird sich so schnell wohl auch nichts ändern. Aktuell vorgestellt wurden einerseits von einer internationalen Studiengruppe um Sohail Ahmed, Basel (Schweiz), die Daten der 24-wöchigen Phase-IIa-Studie NOVESA zu dem selektiven Autotaxin-Inhibitor Ziritaxestat, die bei früher diffus-kutaner (dc)SSc eine partielle Wirksamkeit aufzeigte, auch wenn der Wirkstoff nicht weiterentwickelt wird. Etwas mehr Hoffnung machen die aber nur aus einer Vorabmeldung stammenden Ergebnisse aus einer Phase-II-Studie mit dem First-in-class GPCR (G Protein-Coupled Receptor)-Inhibitor FT011, die auf gute antientzündliche und antifibrotische Effekte schließen lassen.

Zunächst zu der erstmals bereits auf dem ACR-Kongress 2020 präsentierten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-IIa-Studie NOVESA mit dem Autotaxin-Inhibitor Ziritaxestat. In der Studie wurden 33 erwachsene Patienten mit früher dcSSc gemäß den ACR/EULAR-Kriterien und einem mRSS ≥ 10 (mittlerer mRSS 25, 70 % Frauen, im Mittel 49 Jahre, Krankheitsdauer ca. 2 Jahre) on top einer für ≥ 3 Monate stabilen immunsuppressiven Basistherapie für 24 Wochen im Verhältnis 2:1 auf orales Ziritaxestat 1x 600 mg/Tag (n=21) oder Placebo (n=12) randomisiert. Eine Basistherapie erhielten 95 vs. 83 % unter Ziritaxestat bzw. Placebo. Primärer Endpunkt war die Veränderung im mRSS von Baseline bis Woche 24. Die Patienten konnten im Anschluss an einer 104-wöchigen OLE teilnehmen, die aber vorzeitig beendet wurde, nachdem eine Phase-III-Studie zu Ziritaxestat bei idiopathischer pulmonaler Fibrose zuvor abgebrochen und dessen Weiterentwicklung eingestellt wurde.

Nach 24 Wochen zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Ziritaxestat gegenüber Placebo im Δ mRSS (-8,9 vs. 6,0; $p=0,0411$), eine ähnliche Verbesserung zeigte sich in der OLE auch bei von Placebo darauf umgestellten Patienten. Bezüglich einer Verbesserung des ACR CRISS-Scores fanden sich in Woche 24 leichte Vorteile von Ziritaxestat, im Hinblick auf die forcierte Vitalkapazität (FVC) und den HAQ-DI zeigten sich aber keine Veränderungen. (1)

GPCR-Inhibitor mit ersten guten Studiendaten

Noch im Rennen befindet sich hingegen der ebenfalls orale GPCR-Inhibitor FT011, der in einer globalen, 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie mit SSc-Patienten unter der Leitung von Wendy Stevens, Melbourne (Australien), geprüft wurde – mit einem noch andauernden Follow-up in einer 9-monatigen OLE. In der Studie wurden 30 erwachsene Patienten im Verhältnis 1:1:1 für 12 Wochen auf 1x täglich FT011 400 mg, FT011 200 mg (je 2 Kapseln) oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie (SoC) randomisiert. Gegenüber Placebo zeigten beide FT011-Gruppen klinisch bedeutsame Verbesserungen im ACR CRISS-Score ab



Woche 8 mit einem Maximum in Woche 12 (60 % der Patienten unter 400 mg [$p=0,019$ vs. Placebo], 20 % unter 200 mg), drei Teilnehmer erreichten den bestmöglichen ACR CRISS-Score (1,0). Verbesserungen gab es zudem in der Lungenfunktion (%FVC). Ein Nutzen zeigte sich auch im mRSS bis Woche 12 (je Δ -3,2 unter 400/200 mg, Δ -1,9 unter Placebo). Eine signifikante Verbesserung gab es in Woche 12 unter der höheren Dosis im SHAQ-DI ($p=0,019$), bei Verschlechterung im Placebo-Arm. Für die 400 mg-Dosis waren versus Placebo signifikante Verbesserungen bei Schmerz, Dyspnoe, digitalen Ulzera und der Gesamtkrankheitsaktivität ersichtlich. Gleiches gilt für das globale Arzturteil (PhGA) in Woche 12 (Δ -23,36 für 400 mg vs. Placebo; $p=0,022$). Auch die Verträglichkeit war gut, es kam nicht zu Studienabbrüchen oder ernststen Nebenwirkungen.

Für den kurzen Beobachtungszeitraum sind die unter FT011 beobachteten Verbesserungen beachtlich, aber erst größere Studien mit längerem Follow-up werden hier valide Aussagen über das tatsächliche Potenzial dieses Wirkstoffs zulassen. Enttäuschungen nach zunächst ermutigenden Phase-II-Daten gab es bei SSc leider schon zuhauf. Eine Phase-III-Studie ist offenbar in Planung. ○

Quellen:

- 1 Arthritis Rheumatol 2023; doi: 10.1002/art.42477
- 2 Pressemitteilung Certa Therapeutics, 6. Februar 2023

SYSTEMISCHE SKLEROSE

Erste kontrollierte Studie lässt das Nutzen-Risiko-Profil von Glukokortikoiden offen

Obwohl die schmerzhaften und behindernden Merkmale der frühen diffus-kutanen systemischen Sklerose (dcSSc) eine inflammatorische Basis haben und damit auf Glukokortikoide (GK) ansprechen könnten, stellen letztere einen Risikofaktor für eine renale sklerodermale Krise (RSK) dar. Ob GK in dieser Indikation eingesetzt werden sollten, ist daher hoch umstritten. Britische Rheumatologen um Ariane Herrick, Manchester, wagten nun einen Versuch und legten mit PRedSS eine multizentrische, doppelblind-randomisierte Phase-II-Studie zur Sicherheit und Effektivität von moderat dosiertem oralen Prednisolon bei Patienten mit früher dcSSc auf.

Unglücklicherweise wurde die Studie von der COVID-19-Pandemie eingeholt, sodass das randomisiert-kontrollierte Design im Verlauf aufgegeben und auf eine Open-label-Studie umgestellt wurde. Die Patienten wurden für 6 Monate randomisiert auf entweder Prednisolon ~0,3 mg/kg oder Placebo (oder keine Therapie nach Umstellung auf open-label). Ko-primäre Endpunkte waren der HAQ-DI und mRSS in Monat 3. Zu den sekundären Endpunkten gehörten PROs wie Schmerz, Juckreiz, Fatigue, Angst und Hilflosigkeit. Von den ursprünglich geplanten 72 Patienten konnten aus dem genannten Grund letztlich nur 35 rekrui-

tiert werden (17 Prednisolon, 18 Placebo/Kontrolle).

Die adjustierte mittlere Differenz zwischen den Gruppen in Monat 3 betrug im HAQ-DI-Score -0,10 (97,5% KI -0,29 bis 0,10; $p=0,254$) und im mRSS -3,90 (97,5% KI -8,83 bis -1,03; $p=0,070$). Somit zeigten sich für beide primäre Endpunkte leichte, aber nicht signifikante Vorteile von Prednisolon. Im Hinblick auf PROs litten in Monat 3 die Patienten der Prednisolon-Gruppe signifikant weniger unter Schmerzen ($p=0,027$), Angst ($p=0,018$) und Hilflosigkeit ($p=0,040$) als die Kontroll-Patienten. Es gab keinen Fall

einer renalen Krise bei allerdings geringer Stichprobengröße.

Aufgrund der primär COVID-19-bedingten frühzeitigen Beendigung war die PRedSS-Studie unterpower. Trotz positivem Trend für die GK-Anwendung bei den primären Endpunkten bleiben die Daten inkonklusiv und machen weitere Interpretationen überflüssig. Nur eine neue randomisierte Studie könnte hier (womöglich) Abhilfe schaffen. ○

Quelle: *Rheumatology* 2023;
doi: 10.1093/rheumatology/kead012

GERD und PPI-Therapie: Implikationen für Patienten mit SSc-ILD?

Bei SSc-Patienten mit und ohne interstitielle Lungenerkrankung (ILD) ist häufig mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) zu rechnen. Deutsche Experten um Michael Kreuter, Heidelberg, untersuchten in einer retrospektiven Analyse auf Basis der Datenbank des Deutschen Netzwerks für Systemische Sklerose (DNSS), ob GERD und/oder der Einsatz von Antazida, speziell Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI), mit dem langfristigen Outcome insbesondere bei Patienten mit SSc-ILD assoziiert sind.

In die Analyse gingen ab 2003 DNSS-Patienten mit SSc ($n=4.306$) und SSc-ILD ($n=1.931$) ein. Mittels Kaplan-Meier-Analyse wurden das Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreie Überleben (PFS) von Patienten mit vs. ohne GERD (SSc und SSc-ILD) und PPI vs. kein PPI (nur SSc-ILD) verglichen. Progression war definiert als Abnahme der erwarteten forcierten Vitalkapazität (%FVCpred) ≥ 10 % oder Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLco) ≥ 15 % oder Tod. 63 % der SSc- und 62 % der SSc-ILD-

Patienten hatten GERD. In beiden Kohorten war GERD nicht mit einem schlechteren OS oder PFS assoziiert. Dagegen war der Einsatz von PPI ($n=760$) vs. kein PPI ($n=106$) bei SSc-ILD mit einem besseren OS nach einem (98,4 %; $n=760$ vs. 90,8 %; $n=290$) und 5 Jahren (91,4 %; $n=357$ vs. 70,9 %; $n=106$; $p<0,0001$) assoziiert. Die Einnahme von PPI (vs. keine) war auch mit einem besseren PFS nach einem (95,9 %; $n=745$ vs. 86,4 %; $n=278$) und 5 Jahren (66,8 %; $n=286$ vs. 45,9 %; $n=69$; $p<0,0001$) assoziiert.

Als Fazit ist zu ziehen, dass GERD keinen Effekt auf das Überleben bei SSc oder SSc-ILD hatte. Doch etwas überraschend ist der Befund, dass PPIs bei Patienten mit SSc-ILD das Gesamt- und progressionsfreie Überleben verbesserten. Ob dem tatsächlich so ist, könnten nur kontrollierte, prospektive Studien klären. ○

Quelle: *Rheumatology* 2023;
doi: 10.1093/rheumatology/kead023

SYSTEMISCHE SKLEROSE

Gute Langzeiteffekte von Rituximab in DESIRES-Studie

Zumindest ein Teil von Patienten mit systemischer Sklerose (SSc) könnte nach den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie DESIRES von einer Therapie mit Rituximab profitieren. Dass diese Effekte auch über zwei Jahre hinweg anhalten, berichten jetzt japanische Rheumatologen um Ayumi Yoshizaki, Tokio. Zudem konnten Faktoren für ein Ansprechen identifiziert werden.

In der monozentrischen DESIRES-Studie waren 56 SSc-Patienten für 24 Wochen auf Placebo oder Rituximab (375 mg/m² i.v. wöchentlich für 4 Wochen) randomisiert worden, gefolgt von einer Open-label-Extension über weitere 24 Wochen; primärer Endpunkt war der modifizierte Rodnan Skin Score in Woche 24 und 48. Zu diesen Zeitpunkten war ein klinisch relevantes Ansprechen der Haut- und Lungenfibrose evident. Von den noch verbleibenden 43 Patienten erhielten 31 (29 mit vollständigen Daten) weiter Rituximab bis Woche 96.

In der Post-hoc-Analyse zu diesen 29 Teilnehmern (93 % Frauen, medianes Alter 48 Jahre) blieb die signifikante Verbesserung im mRSS und der erwarteten

forcierten Vitalkapazität (FVC%) unter Rituximab nach einem (mediane Veränderung im mRSS -7; $p < 0,001$) und 3 Zyklen Rituximab (mediane Veränderung der FVC%pred. 1,85; $p < 0,001$) im Follow-up erhalten.

Bei Patienten mit besonders gutem Ansprechen (mRSS-Verbesserung ≥ 9 ; $n=16$) fiel ein größerer Rückgang der Serumspiegel von Immunglobulin (Ig)G (mediane Veränderung -125 vs. 7; $p=0,008$) und IgA (mediane Veränderung -45 vs. -11; $p < 0,001$) im Vergleich zu jenen mit geringem Ansprechen (mRSS-Verbesserung ≤ 8 ; $n=13$) auf. Insbesondere ein Abfall des Serum-IgA-Spiegel korrelierte signifikant mit einer Verbesserung im mRSS ($r=0,64$; $p < 0,001$). Beim letzten

Follow-up war zudem ein niedriger IgM-Spiegel mit einer größeren Verbesserung der FVC%pred. (mediane Veränderung 7,2 vs. 3,6; $p=0,003$) assoziiert.

Die Studie weist somit auf vorteilhafte Langzeiteffekte (Haut-, Lungenfibrose) von Rituximab in einer Subgruppe von SSc-Patienten hin, wobei die Bestimmung der Serum-Ig-Spiegel potenziell als Marker für ein gutes Ansprechen fungieren könnte. ○

Quelle: JAMA Dermatol 2023;
doi: 10.1001/jamadermatol.2022.6340

Rasche Verbesserung intestinaler Pseudoobstruktion mit IVIG

Die systemische Sklerose (SSc) ist durch eine exzessive Fibrose multipler Organe einschließlich des Gastrointestinaltrakts (GI) charakterisiert. GI-Symptome der SSc wie eine intestinale Pseudoobstruktion (IPO) sprechen oft schlecht auf konventionelle Therapien an und können zu längeren Krankenhausaufenthalten oder sogar erhöhten Mortalität führen. Japanische Experten um Ayumi Yoshizaki, Tokio, untersuchten die Effektivität einer Gabe intravenöser Immunglobuline (IVIG) bei SSc-GI-Patienten.

Beschrieben wird in der aktuellen Arbeit das Ansprechen von GI-Symptomen in drei Fällen eines SSc-Myositis-Overlap unter einer IVIG-Therapie. Im Anschluss nahmen die Experten ein systematisches Literaturreview zur Zusammenfassung früherer Berichte zur Wirksamkeit der IVIG bei mit SSc-assoziierten GI-Manifestationen gemäß der PRISMA 2020-Guideline in Angriff.

Zunächst zur Fallserie: Bei allen drei Patienten zeigte sich nach IVIG-Administration eine bemerkenswerte und rasche Verbesserung der GI-Symptomatik einschließlich IPO, so des Stuhlgangs,

der radiologischen Befunde, des Ernährungszustands und der Entwöhnung von parenteraler Ernährung – dies ohne, dass es zu schweren unerwünschten Ereignissen unter der IVIG-Therapie kam.

Im sich daran anschließenden Literaturreview, in das insgesamt 8 Arbeiten zur Effektivität und Sicherheit der IVIG bei GI-Symptomen eingingen, bestätigte sich der positive Eindruck. Jedoch handelte es sich dabei durchweg um retrospektive Studien ohne Beschreibung des Kurzzeit-Outcomes mit objektiven bzw. quantitativen Parametern.

Als Fazit ziehen die Autoren, dass die IVIG eine vielversprechende Therapieoption für das Management von (refraktären) GI-Symptomen, darunter IPO, bei SSc-Patienten sein könnte.

Genauere Aussagen zur Effektivität der IVIG bei SSc-GI-Patienten ließen sich aber nur auf Basis randomisierter, placebokontrollierter Studien mit exakter Erfassung verlässlicher Messparameter treffen. ○

Quelle: Rheumatology 2023;
doi: 10.1093/rheumatology/kead093

IDIOPATHISCHE ENTZÜNDLICHE MYOPATHIEN

Mittel-, aber nicht langfristig hohe Überlebensraten

Mit dem Langzeitüberleben über bis zu 25 Jahre von Patienten mit idiopathischen entzündlichen Myopathien (IIM) befasste sich ein internationales Team um David A. Isenberg, London (Großbritannien). In einer retrospektiven, monozentrischen Studie wurden bei Patienten mit IIM gemäß den Bohan und Peter-Kriterien die klinischen Manifestationen, der Krankheitsverlauf, die Therapie und Mortalität erfasst sowie nach prädiktiven Faktoren für die Sterbewahrscheinlichkeit gefahndet.

In der Studie wurden insgesamt 158 Patienten (mittleres Alter bei Diagnosestellung 40,8 Jahre, 77,2 % Frauen) in 6 Gruppen nach Entität und Alter zu Krankheitsbeginn klassifiziert: adulte Polymyositis (APM), adulte Dermatomyositis (ADM), juvenile Dermatomyositis, Overlap-Myositis (OM), Krebs-assoziierte Myositis und Antisynthetase-Syndrom. Bestimmt wurden soziodemografische, klinische und immunologische Merkmale, die eingesetzten Therapien und Todesursachen. Das Überleben und Prädiktoren für die Mortalität wurden mittels Kaplan-Meier und Cox-proportionaler Regression analysiert.

Die häufigsten Diagnosen waren ADM (35,4 %), OM (20,9 %) und APM (24,7 %). Die meisten Patienten (74,1 %) waren mit einer Kombination aus Steroiden und 1-3 Immunsuppressiva behandelt worden. Eine interstitielle Lungenerkrankung, gastrointestinale und kardiale Beteiligung lag bei 38,5, 36,5 bzw. 23,4 % der Patienten vor. Die Überlebensraten nach einem Follow-up von 5, 10, 15, 20 und 25 Jahren betrugen 89, 74, 67, 62 bzw. 43 %. Während eines medianen Follow-up von 13,6 Jahren verstarben 29,1 % der Patienten, mit Infektionen als häufigster Ursache (28,3 %). Ein höheres Alter zum Diagnosezeitpunkt (Hazard ratio, HR 1,05;

95% KI 1,03-1,08), kardiale Beteiligung (HR 2,38; 95% KI 1,24-4,58) und Infektionen (HR 2,36; 95% KI 1,19-4,66) waren unabhängige Prädiktoren der Mortalität.

Fazit ist somit, dass das mittelfristige Überleben nach 5-10 Jahren noch gut war, sich über längere Zeiträume aber zusehends verschlechterte. Eine frühe Diagnose und aggressive Therapie der kardialen Beteiligung und von Infektionen könnte das Überleben von IIM-Patienten weiter verbessern. ○

Quelle: Clin Exp Rheumatol 2023; 41(2): 322-329

Enttäuschende Phase-II-Daten für C5-Inhibitor Zilucoplan

Für die durch proximale Muskelschwäche, hohe CK-Konzentrationen und HMGCR- oder SRP-Autoantikörper charakterisierte immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) gibt es keine zugelassenen Therapien. Nachdem frühere Studien vermuten ließen, dass die Komplement-Aktivierung eine Rolle in der Pathogenese spielt, untersuchten internationale Experten der IMNM-01-Studiengruppe um Andrew L. Mammen, Bethesda (USA), den Komplement (C)5-Inhibitor Zilucoplan in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie bei erwachsenen Patienten mit Anti-HMGCR- oder Anti-SRP-Autoantikörper-positiver IMNM.

In der an 15 Zentren in den USA und Europa durchgeführte Studie wurden 27 Patienten (13 Frauen, 14 Männer) im Alter von 18-74 Jahren mit klinisch bestätigter IMNM-Diagnose, Anti-HMGCR- oder Anti-SRP-Autoantikörpern, klinischer Evidenz von Schwäche, einem Serum CK-Spiegel >1.000 U/l und ohne Therapieveränderung (Glukokortikoide, Immunsuppressiva) für 30 Tage vor Studienbeginn für 8 Wochen im Verhältnis 1:1 auf s.c. Zilucoplan (0,3 mg/kg/Tag; n=12) oder Placebo (n=15) randomisiert (mit möglicher Open-label-Extension).

Primärer Effektivitäts-Endpunkt war die Veränderung der CK-Konzentration bis

Woche 8. Zu Woche 8 bestanden versus Baseline keine signifikanten Differenzen in der medianen prozentualen Veränderung der CK-Konzentration zwischen Zilucoplan und Placebo (-15,1 % [IQR -31,1 bis 3,2] vs. -16,3 % [IQR -43,8 bis 5,9]; p=0,46) und es zeigte sich keine klinisch relevante Verbesserung über die Zeit in der Zilucoplan-Behandlungsgruppe trotz ausreichender Dosierung.

Es gab keine unerwarteten Sicherheits-signale, alle bzw. schwere therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse wurden bei 75 vs. 87 % bzw. 0 vs. 20 % der IMNM-Patienten unter Zilucoplan bzw. Placebo dokumentiert.

Das ernüchternde Fazit ist somit, dass die C5-Inhibition keine effektive Therapie bei IMNM darzustellen scheint.

Eine mögliche Erklärung für das negative Studienergebnis könnte nach Ansicht der Autoren sein, dass die Komplement-Aktivierung nicht als primärer Treiber der Krankheitsaktivität bei IMNM zu sehen ist, sondern eher als sekundärer Effekt der Muskelverletzung. ○

Quelle: Lancet Rheumatol 2023; 5(2): e67-e76

IDIOPATHISCHE ENTZÜNDLICHE MYOPATHIEN

Antisynthetase-Syndrom: Nächster erfolgreicher Einsatz von CAR-T-Zell-Therapie

In den vergangenen zwei Jahren gelangen mit der aus der Onkologie entlehnten CAR-T-Zell-Therapie spektakuläre Therapieerfolge bei Patienten mit therapierefraktärem systemischen Lupus erythematodes (SLE). In der anlaufenden CASTLE-Studie werden nun auch Patienten mit anderen systemischen Autoimmunerkrankungen wie etwa mit schweren idiopathischen entzündlichen Myopathien (IIM) eingeschlossen. Über den bis dato sehr erfolgreichen ersten Einsatz des Verfahrens bei einem Patienten mit refraktärem, auf alle Immunsuppressiva versagenden Antisynthetase-Syndrom (ASyS) berichtete im Lancet die Erlanger Arbeitsgruppe um Georg Schett.

Das ASyS, bei dem eine pathogene Rolle von autoreaktiven B-Zellen wahrscheinlich ist, kann trotz diverser Therapieoptionen wie Glukokortikoiden (GK), i.v. Immunglobulinen (IVIG), Anti-T-Zell- und Anti-B-Zell-Therapien (z. B. Rituximab) refraktär sein und ist daher mit einer erhöhten Mortalität verbunden. In Anbetracht der Pathophysiologie des ASyS lag es nahe, auch in dieser Indikation eine CD19 CAR-T-Zell-Therapie zu erproben.

Vorgelegt wurde jetzt der Fall eines 41-jährigen Mannes mit seit 18 Monaten bestehendem, per Muskelbiopsie bestätigtem, mehrfach therapierefraktärem ASyS (erhöhte CK-Konzentrationen >1.000 U/l), Muskelentzündung im MRT, interstitieller Lungenerkrankung [ILD], Raynaud-Syndrom, periorbitales Ödem, Anti-Jo1-Autoantikörper). Gescheitert waren u. a. Versuche mit oralen GK (10-250 mg Prednisolon/Tag); i.v. Rituximab (RTX, 2x 1 g) führte nur temporär zu einer Verbesserung, ein folgender RTX-Zyklus (1x 1 g) brachte keinen Erfolg. Eine IVIG-Therapie (2 mg/kg), gefolgt von oralem Tacrolimus (10 mg/Tag für 4 Monate) brachte wieder nur für kurze Zeit eine Besserung bis zum nächsten Rezidiv. Auch ein dritter Versuch mit i.v. RTX (2x 1 g) und i.v. Cyclophosphamid (1 g/m²) bot keine Remission.

Beeindruckende Besserung von Antisynthetase-Syndrom

Angeichts des schlechten Zustands des Patienten mit v. a. schwerer Muskelschwäche, Schmerzen und starker Dyspnoe aufgrund Alveolitis und ILD (bis zu 50 l/min. O₂ nasal) und deutlich erhöhten Laborwerten (CK 9.305 U/l; Myoglobin 2.148 µg/l, CRP 21,7 mg/l) wurde nach GK-Tapering und keiner weiteren immunsuppressiven Therapie eine CAR-T-Zell-Therapie durchgeführt. Nach einer wohl der kompletten B-Zell-Depletion (für ca. 100 Tage) und CAR-T-Zell-Aktivierung geschuldeten transienten Verschlechterung der Myalgie und einem CK-Anstieg auf 13.600 U/l (womöglich Zeichen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms, CRS) für 3 Tage kam es danach zu einer raschen Verbesserung der körperlichen Funktion in allen Hauptkomponenten des International Myositis Assessment and Clinical Studies (Group IMACS)-Kriteriums, so bei der Muskelstärke (Anstieg von 115 auf 149/150 nach 180 Tagen) und Muskeldauer. Weitere Verbesserungen zeigten sich bis Tag 180 im 30



Bild: Prof. Dr. Georg Schett

Sekunden-Sit-to-Stand-Test (von 0 auf 7) und der maximalen Gehdistanz (von 10 m auf >5 km). CK (102 U/l), Myoglobin (70 µg/l) sowie andere Laborwerte normalisierten sich, Anti-Jo1-Antikörper waren nicht mehr nachweisbar. Die extramuskuläre Krankheitsaktivität des ASyS nahm ab mit einer starken Verbesserung im ACR/EULAR Total Improvement Score (TIS) zu Tag 46 (TIS 87,5) und Tag 180 (TIS 98). Das MRT der Schenkel zeigte eine völlige Resolution der Myositis-Läsionen, die Dyspnoe verbesserte sich (keine weitere O₂-Supplementation) und das CT ergab eine komplette Regression der Alveolitis. Die Sicherheit der CAR-T-Zell-Therapie war gut, Nebenwirkungen (Fieber im Rahmen eines milden Grad 1-CRS) waren mit Paracetamol und Tocilizumab 3x 720 mg schnell beherrschbar.

Nach dem Einsatz bei SLE wurde somit nun auch beim Antisynthetase-Syndrom der enorme Nutzen der CAR-T-Zell-Therapie bei zugleich bislang guter Sicherheit bestätigt – wie lange sich der Therapieerfolg fortsetzt, muss die Zeit zeigen. Der Patient ist für nunmehr 6 Monate in Remission, und dies ohne jegliche Immunsuppressiva oder GK auch nach erfolgter B-Zell-Rekonstitution. Auf weitere Daten aus der CASTLE-Studie kann man bereits gespannt sein.

Quelle: Lancet 2023; 401(10379): 815-818

JUVENILE DERMATOMYOSITIS

In therapierefraktären Fällen Abatacept möglicher Ausweg

Bei therapierefraktärer juveniler Dermatomyositis (JDM) ist das Arsenal möglicher Therapien limitiert. Eine US-amerikanische Studiengruppe um Rodolfo V. Curiel, Washington, D.C., untersuchte nun in einer kleinen 24-wöchigen Open-label-Studie die Effektivität und Sicherheit des T-Zell-Kostimulationsmodulators Abatacept s.c. bei Patienten mit refraktärer JDM – mit zumindest partiell positiven Ergebnissen.

In die 24-wöchige Studie eingeschlossen wurden 10 Patienten im Alter ≥ 7 Jahre mit einer moderaten Krankheitsaktivität, primärer Endpunkt war die International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) Definition of Improvement (DOI). Sekundäre Endpunkte umfassten Veränderungen in den Core Set Activity Measures (CSMs) des IMACS, der Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) sowie der ACR/EULAR-Ansprechkriterien für JDM. Weiterhin erfolgte eine Erfassung mittels Bildgebung (MRT), die Bestimmung des Interferon-Genscores (IFNGS) und von Zytokinen.

Eine definitionsgemäße Verbesserung (DOI) im IMACS erreichten nach 12 bzw. 24 Wochen 5 respektive 9 Teilnehmer (darunter 2, 4 und 3 mit minimaler, moderater und deutlicher Verbesserung gemäß den ACR/EULAR-Ansprechkriterien bei Anlegen der IMACS CSMs. Alle CSMs verbesserten sich ab Baseline bis Woche 12 und 24, außer den Muskelenzymen.

Die tägliche Glukokortikoid-Dosis sank von im Mittel 16,7 mg zu Baseline auf 10,2 mg in Woche 24 ($p=0,002$), der durchschnittliche MRT Muskelödem-Score fiel in diesem Zeitraum von 5,3 auf 2,3

($p=0,01$). 6 Patienten zeigten in Woche 24 im Trend eine Abnahme von IFNGS und Galectin-9. Ein Rückgang von IFNGS, IP-10, Galectin-9 und Interleukin (IL)-2 korrelierte mit einer Verbesserung der Krankheitsaktivität und von Muskelödemen im MRT.

Insgesamt traten 11 therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse Grad 2 oder 3 auf. Eine gewisse Effektivität von Abatacept scheint bei refraktärer JDM also durchaus gegeben. ○

Quelle: *Arthritis Rheumatol* 2023; doi: 10.1002/art.42450

ADULTE DERMATOMYOSITIS

Anti-CCAR1-Autoantikörper zeigen geringeres Krebsrisiko an

Insbesondere bei Anti-TIF1- γ -positiver Dermatomyositis (DM) ist mit einem erhöhten Risiko für Malignitäten zu rechnen. US-amerikanische Experten um Christopher A. Meco, Baltimore, untersuchten jetzt, wie sich das Vorliegen von Anti-CCAR1 (cell division cycle and apoptosis regulator 1)-Autoantikörpern auf die Erkrankung, den klinischen Phänotyp und das Krebsrisiko auswirkt.

In die Untersuchungen gingen zwei unabhängige US-Kohorten mit DM-Patienten (Baltimore, Stanford) sowie Kohorten mit rheumatologischen Erkrankungen und gesunde Kontrollen ein, in denen jeweils mittels ELISA die Häufigkeit von Anti-CCAR1-Autoantikörpern bestimmt wurde. Die klinischen Merkmale von Anti-CCAR1-positiven DM-Patienten wurden erfasst und deren Krebsrisiko auch mit der Allgemeinbevölkerung verglichen.

Im Ergebnis waren Anti-CCAR1-Antikörper signifikant mit Anti-TIF1- γ -Positivität im Vergleich zu Anti-TIF1- γ -negativer DM assoziiert (80/252 [32 %] vs. 14/186 [8 %]; $p<0,001$). Diese Antikörper fan-

den sich nicht im Serum von gesunden Kontrollen (0/32) und nur sehr selten bei anderen rheumatischen Erkrankungen: jeweils zu 1/44 (2,3 %) bei Anti-HMGCR-positiver nekrotisierender Myopathie und Einschlusskörpermyositis sowie 3/46 (6,5 %) bei systemischem Lupus erythematoses.

Bei Begutachtung der Daten zur Krebshäufigkeit ab dem Zeitpunkt der DM-Diagnose zeigte sich bei den Anti-TIF1- γ -positiven Patienten in beiden Kohorten eine signifikant höhere Krebsrate als erwartet mit standardisierten Inzidenzverhältnissen (SIRs) von 3,49 (95% KI 2,39-4,92; $p<0,001$) für die Baltimore- und 4,54 (95% KI 3,04-6,52; $p<0,001$) für

die Stanford-Kohorte. Bei den Patienten, die zugleich Anti-TIF1- γ - und auch Anti-CCAR1-positiv waren, betrugen die SIRs in den beiden Kohorten 1,78 (95% KI 0,77-3,51; $p=0,172$) bzw. 1,61 (95% KI 0,44-4,13; $p=0,48$) und fielen damit auf ein mit der Allgemeinbevölkerung vergleichbares Niveau.

Anti-CCAR1-Autoantikörper sind somit relativ spezifisch für die Anti-TIF1- γ -positive DM. Ihr Vorliegen scheint eine gute Nachricht für Anti-TIF1- γ -positive Patienten zu sein, da es deren hohes Krebsrisiko deutlich abschwächt. ○

Quelle: *Arthritis Rheumatol* 2023; doi: 10.1002/art.42474

RHEUMA UPDATE 2023

Highlights aus der Rheumatologie

Auch in diesem Jahr nahmen wieder über 1.000 Ärzte aus dem deutschsprachigen Raum am 18. Rheumatologie-Update-Seminar vom 17.-18. März 2023 teil – entweder via Livestream oder vor Ort in der Rheingoldhalle in Mainz. Den Schwerpunkt der Veranstaltung unter der Leitung von Prof. Dr. Elisabeth Märker-Hermann, Wiesbaden, Prof. Dr. Bernhard Manger, Erlangen, und Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim, bildeten relevante Publikationen aus dem Jahr 2022. Mit „Rheuma und Psyche“ und „Rheuma und Gastroenterologie“ gab es dieses Jahr wieder zwei „Hot Topics“.

Den Auftakt machte Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim, mit dem Themenbereich Pathogenese und Immunologie. Fortschritte wurden in der Charakterisierung der „Vorphase“ der rheumatoiden Arthritis (RA) und Psoriasis-Arthritis (PsA) erzielt. So zeigte eine Synovialisanalyse bei Prä-RA eine Abnahme von GM-CSF, Interleukin (IL)-4 und -2 sowie Zunahme von IL-17. Bei Psoriasis-Patienten „at risk“ für eine PsA scheint nach den Ergebnissen eines metabolischen Profiling die Prä-PsA durch verminderte Gallensäure- bzw. Butyrat- und höhere Guaninwerte gekennzeichnet zu sein. Schübe einer RA könnten durch langlebige synoviale Gedächtnis-T-Zellen (TRM) vermittelt werden. Dies passt gut zu dem Befund, dass bei RA-Schüben oft dieselben Gelenke betroffen sind. In der akuten RA-Entzündungsphase liegt offenbar eine gestörte Makrophagenbalance (M1/M2) in der Synovialis vor, die therapeutisch adressiert werden könnte. Zellulär und molekular lassen sich die Prä-RA und -PsA recht gut abbilden, auch die Vorhersage eines Ansprechens auf TNF α -Inhibitoren (TNFi) via Gensignatur ist möglich – problematisch sind aber der „zeitnahe“ und praktikable Zugang zu Geweben und Zellen.

Rheumatoide Arthritis

Die Diagnostik und Komorbiditäten bei RA besprach Prof. Dr. Klaus Krüger, München. Eher wenig Neues gab es in Sachen Diagnostik. Jedoch scheint sich abzuzeichnen, dass unter einer Therapie mit IL-6-Rezeptorinhibitoren (IL-6Ri) Serum-Calprotectin (anstelle von CRP) als Entzündungsmarker fungieren könnte. Für RA und andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen (ERE) ist eine steigende Prävalenz zu verzeichnen. (1) Bislang unterschätzt wurden inhalative Noxen, vor allem Fungizide und Pestizide: In Kombination mit Rauchen und genetischer Prädisposition steigt bei ACPA+ das RA-Risiko um das 18-Fache. Bei RA ist die weiter mit einer schlechten Prognose verbundene interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oft schon früh vorhanden, das Screening sollte bei verdächtiger/m Klinik, Lungenfunktion (DLCo <80 %) und/oder Röntgen-Thorax eine HRCT beinhalten. Methotrexat (MTX) ist entgegen früheren Vermutungen bei RA-ILD sogar eher protektiv. Auch zu beachten: Die Kombination aus RA, ACPA+ und Rauchen erhöht das Bronchialkarzinom-Risiko auf ca. 4 % nach 20 Jahren. Nicht nur ist bei RA das Risiko kardiovaskulärer (CV) Komplikationen höher, sondern umgekehrt auch die Prognose nach einem akuten Koronarsyndrom (Mortalität, Re-Infarkt, Herzinsuffi-



zienz, Schlaganfall) schlechter. Bei RA-Patienten mit KHK ist langfristig mit einem höheren Demenz-Risiko zu rechnen. Auch tritt bei RA häufiger ein Vorhofflimmern auf, trotzdem waren 1/3 der Patienten mit Indikation nicht antikoaguliert; die Ablation war zudem bei RA-Patienten seltener erfolgreich. Das Thromboembolie-Risiko ist bei RA generell erhöht, vor allem in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität. Ein letzter Punkt: Bei RA-Patienten mit einer Depression sinkt die Chance auf eine Remission stark ab (Hazard ratio, HR 0,59).

Im Anschluss gab Prof. Dr. Andrea Rubbert-Roth, St. Gallen (Schweiz), ein Update zur RA-Therapie. Zunächst zu den neuen EULAR-Empfehlungen. (2) Diese sind in Bezug auf den (kurzzeitigen!) Einsatz von Glukokortikoiden (GK) weniger restriktiv als jene des ACR. Nach csDMARD-Versagen sollen Januskinase-Inhibitoren (JAKi) bei Risikopatienten nur nach sorgfältiger Risikoabwägung eingesetzt werden, bleiben sonst aber auf dem Level von bDMARDs. Nach dem Versagen von b/tsDMARDs kann jetzt analog zu TNFi auch ein zweiter IL-6Ri auf den ersten folgen, für JAKi fehlte es noch an Evidenz.

Nach dem Absetzen von GK kann bei anhaltender Remission die Dosisreduktion von cs- und/oder b/tsDMARDs erwogen werden. Noch an Evidenz fehlt es für eine Intervention bei Prä-RA, jedoch fanden sich in der ARIAA-Studie vorteilhafte Effekte von Abatacept im Sinne einer Verzögerung der Entwicklung zur RA, nicht gelang dies mit MTX in TREAT-EARLIER (jedoch verbesserten sich PROs). Bei RA-Patienten lohnt es sich nach den Ergebnissen der STRATEGIE-Studie vor bDMARDs das MTX (Dosis/Applikation) zu optimieren. Da ein Effekt auf die MTX-Wirkung möglich ist, sollte die Folsäure-Dosierung nicht unkritisch erhöht werden. Sinnvoll ist auch nach der COVID-19-Impfung eine ca. 1(-2) wöchige MTX-Pause. Umstritten bleibt die GLORIA-Studie zum „GK-Bridging“, gute Argumente für den langfristigen Einsatz von Low-dose-GK liefert sie eher nicht. „Fibromyalgianess“ scheint ein wichtiger Grund zu sein, dass das Absetzen von GK misslingt.

Muss aufgrund schwerer Infektion mit Hospitalisierung ein bDMARD abgesetzt werden, birgt dessen Wiederaufnahme bei verringerter Schubrate kein erhöhtes (Re-)Infektionsrisiko. Bei unter MTX/bDMARD-Kombination erreichter Remission lieferte in der FREE-J-Studie ein Shared decision-Making zum Reduzieren/Absetzen von MTX und der Dosisreduktion des bDMARD gute Ergebnisse. Zumindest was TNFi anbelangt, ist nicht nur Über- sondern auch Untergewicht mit einem schlechteren Ansprechen assoziiert. Für die Prädiktion eines (Nicht-)Ansprechens auf TNFi wurden in der AIMS-Studie „molecular signature response classifier“ (MSRC) mit Erfolg angewendet – bis zur Praxistauglichkeit dürfte es aber noch ein weiter Weg sein. Bei Rituximab verdichten sich die Hinweise, dass in der Erhaltung auch eine Low-Dosis-Therapie (1.000 mg alle 6 Monate) effektiv ist und weniger schwere Nebenwirkungen bietet. Bezüglich der JAKi ist festzuhalten, dass diese eine gute Therapieadhärenz auf dem Niveau von TNFi zeigen. Nach JAKi-Versagen scheint ein Wechsel auf einen anderen JAKi gute Ergebnisse zu liefern und schnitt sogar besser als der Switch auf ein bDMARD ab. Die ORAL Surveillance-Studie wirft immer noch viele Fragen auf, zumal sich die darin belegten Risiken so in Real-World-Daten zu JAKi nicht widerspiegeln. Das Risiko für CV-Ereignisse scheint primär bei KHK-Patienten zu bestehen, ein offenkundiges Problem ist, dass das CV-Risikomanagement in der Studie eher suboptimal war. Zum Umgang mit den Konsequenzen seitens der EMA sprach die DGRh jetzt entsprechende Empfehlungen aus. Definitiv Vorsicht angezeigt in puncto JAKi ist bei Patienten mit Thromboembolien in der Vorgeschichte. Last but not least gibt es auch spannende neue Therapieansätze. Besonders vielversprechend erscheint der „Programmed cell death protein“ (PD)-1-Agonist Peresolimab, der bei guter Sicherheit in Phase-II eine signifikante Verbesserung im CDAI und DAS28 bot (Abb. 1).

Hot topic: Rheuma und Psyche

Nur kurz eingegangen sei auf den Hot topic-Vortrag zu Rheuma und Psyche von Prof. Dr. Dieter F. Braus, Eltville. Generell ist bei ERE-Patienten auf psychische Probleme zu achten, die-

se sollten möglichst aktiv erfragt werden. Die zeitliche Lücke bis zu einer psychiatrischen Vorstellung kann und sollte durch DiGAs überbrückt werden, mit moodgym steht auch eine kostenfreie Anwendung zur Verfügung. Bei Angststörungen gibt es jenseits medikamentöser Therapien (primär SSRI und SNRI; ggf. Pregabalin und Agomelatin) gute Evidenz für Yoga, achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (ebenso effektiv wie Pharmakotherapie), Internet/PC-gestützte kognitive Verhaltenstherapie (CBT) und Virtuelle Realität (VR)-Training. Auch auf Insomnie ist zu achten, primäre Maßnahme ist eine verbesserte Schlafhygiene (CBT), mit Daridorexant gibt es auch eine neu zugelassene Therapieoption. Bei Depression sind die CBT sowie SSRI und SNRI (letztere erhöhen nicht das Suizidrisiko) die Standardtherapien, auch zur Rezidivprophylaxe. Die Effekte der Pharmakotherapie sollten nicht über- und jene der CBT (auch per DiGA) nicht unterschätzt werden. Zu selten wird auf Zwangsstörungen geachtet. Sind diese noch nicht chronifiziert, funktioniert die Behandlung (CBT!) sehr gut, nur in schweren Fällen ist eine Kombination mit hoch dosierten SSRI sinnvoll.

Infektionen und COVID-19

Mit dem Thema Infektionen befasste sich Prof. Dr. Christian Kneitz, Rostock. Bei RA steigern DMARDs, aber mehr noch GK das Risiko für Infektionen, umgekehrt ist aber vor allem eine hohe Krankheitsaktivität damit assoziiert. Aus der ORAL Surveillance-Studie geht hervor, dass Tofacitinib gegenüber TNFi das Risiko für schwere Infektionen erhöht, insbesondere für Herpes Zoster (HZ). Jenseits von JAKi ist bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) aber auch das an Interferon (IFN) α ansetzende Anifrolumab (vermittelt über IFN γ) mit einem höheren HZ-Risiko assoziiert. Interessant ist vor allem, dass das zur Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PjP)-Prophylaxe eingesetzte Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) bei SLE und ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) generell das Risiko schwerer Infektionen reduziert. Eine PjP-Prophylaxe wird bei AAV unter Rituximab/Cyclophosphamid oder Hoch-Dosis-Prednisolon empfohlen, sonst bei entsprechender Risikokons-

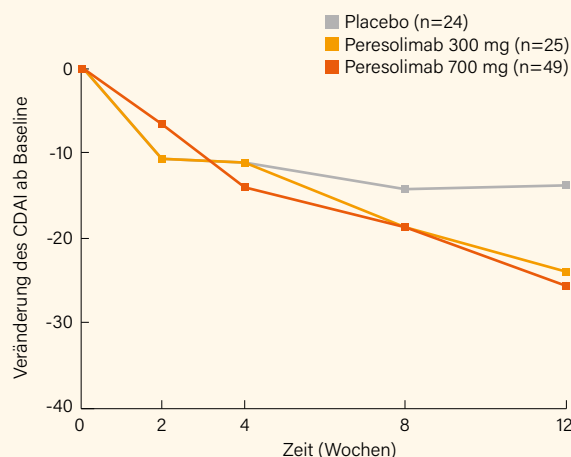


Abb. 1: Reduktion der Krankheitsaktivität von RA-Patienten unter Peresolimab vs. Placebo

tellation (ohne detaillierte Empfehlung). Tipps zu opportunistischen Infektionen sind den aktuellen EULAR-Empfehlungen zu entnehmen. (3) Vor Beginn einer b/tsDMARD-Therapie sollte meistens ein Screening auf latente Tuberkulose (Tb) erfolgen, wertvolle Hinweise hierzu liefert ein aktuell publiziertes Review mit Angaben dazu, wann eine präventive Therapie Sinn macht. (4) Viel Neues zu COVID-19 ist nicht mehr zu berichten, die DGRh-Empfehlungen sind weiter gültig. Hinter die Präexpositions-Prophylaxe mit Evusheld ist mit den neuen Omikron-Varianten ein großes Fragezeichen zu setzen, weiter eine Option ist im Fall der Fälle aber Paxlovid.

Metabolische Arthritiden, seltene Erkrankungen

Nur wenig Neues konnte Prof. Dr. Bernhard Manger, Erlangen, zur Gichtarthritis berichten. Diagnostisch ist der Ultraschall gut zum Monitoring bei tophöser Gicht geeignet, in Sachen Therapie erhärtet sich, dass Febuxostat im Vergleich zu Allopurinol kein erhöhtes CV-Risiko aufweist. Neue harnsäuresenkende Therapien werden derzeit in klinischen Studien erprobt, bei der Behandlung des akuten Gichtanfalls bleibt alles beim Alten, ein ungelöstes Problem bleiben die häufigen Gichtattacken nach Beendigung der 3-6-monatigen Prophylaxe (80 % im ersten und ca. 25 % im zweiten Jahr). Interessant ist eine Fallserie, in der bei 6 Patienten erfolgreich chirurgische Resektionen großer Tophi der Bursa olecrani durchgeführt wurden. In puncto Calcium-Pyrophosphat-Kristallarthropathie (CPPD) ist diagnostisch die CT die Methode der Wahl, das DECT bringt keinen Zusatznutzen. Wichtig: Auch bei CPPD muss mit einem erhöhten CV-Risiko gerechnet werden (Hazard ratio, HR für Myokardinfarkt 1,41).

Für das adulte Still-Syndrom (AOSD) hat die DGRh erstmals Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie vorgelegt. (5) Biologika der ersten Wahl sind IL-1-Inhibitoren und alternativ IL-6Ri. Die sensitivste Erkennung eines Makropagenaktivierungssyndroms (MAS) bietet ein Kombinationsscore aus klinischer Aktivität, Ferritin, IFN- γ und IL-10. Bei einem AOSD-assoziierten MAS ist Low-dose-Etoposid gut wirksam. Kaum Neues gibt es zur rezidivierenden Polychondritis: Eine GK-Monotherapie ist nicht empfehlenswert, durch die Kombination mit MTX (<60 %), TNFi oder Tocilizumab (ca. 65 %) und Abatacept (>70 %) wird häufiger ein gutes Ansprechen erreicht. Trotz des typischen klinischen Bilds muss an einen Overlap mit anderen entzündlichen Erkrankungen gedacht werden. Hierzu gehört auch das VEXAS-Syndrom mit deutlich höherer Mortalität.

Osteologie und physikalische Medizin

Mit Osteologie und physikalischer Medizin befasste sich Dr. Philipp Klemm, Bad Nauheim. Ein Streitfall bleibt der Nutzen von Vitamin D jenseits von Osteoporose und Osteopenie. Eine Analyse der VITAL-Studie, die eine Reduktion der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen suggeriert, gibt keine klaren Antworten. Auch ein Schutz vor Gebrechlichkeit und Frakturen

in der Normalbevölkerung ist nicht belegt. Zur GK-induzierten Osteoporose (GIOP) legte der ACR neue Empfehlungen vor. (6) Essenziell bleiben Bisphosphonate, bei jüngeren Patienten mit manifester GIOP kann eine Sequenz aus Teriparatid, Denosumab und Bisphosphonat sinnvoll sein. Die zu ca. 40 % unter Zoledronat eintretende Akute-Phase-Reaktion sollte nicht zum Abbruch führen und ist als Zeichen eines guten Ansprechens zu werten. Bei Patienten mit Osteoporose ist Training wichtig, ein (so möglich) auch intensiveres Gewichtstraining ist dabei besser als Eigengewichtsübungen. Auch bei Gonarthrose, RA, SpA oder SLE ist ein abgestuftes Krafttraining sicher und ratsam. Das akutstationäre Versorgungskonzept der multimodalen rheumatologischen Komplexbehandlung (MRKB) hat sich inzwischen bewährt und scheint auch langfristig Vorteile zu bieten. Bei SpA wurden in puncto Schmerzlinderung gute Ergebnisse mit einer hyperthermen lokalen Infrarot A-Bestrahlung erzielt, bei RA mit hypothermen Anwendungen (Ganzkörperkältekammer) – jeweils im Rahmen einer MRKB.

Hot topic: Rheuma und Gastroenterologie

Das Hot topic Rheuma und Gastroenterologie besprach Prof. Dr. Christoph Sarrazin, Wiesbaden. Bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist aufgrund der sich überlappenden Pathophysiologie (und teils auch Therapien) mit Gelenkbeschwerden zu rechnen (zu ca. 3 % axiale Spondyloarthritis [axSpA] und 13 % periphere Arthritis). Vice versa kommt es bei (ax)SpA auch im Verlauf (ca. 10 Jahre) gehäuft zu Morbus Crohn (MC), aber auch Colitis ulcerosa (CU); einen guten Überblick zu Diagnostik und Therapie bietet die aktuelle DGVS-Leitlinie. (7) Eine Gastroenteritis ist in 3-10 % der Fälle mit reaktiver Arthritis assoziiert, Antibiotika sind hierfür kein Risikofaktor. Bei Zöliakie werden Gelenkbeschwerden zwar häufig angegeben (ca. 30 %), sind aber eher unspezifisch. Kritisch zu sehen sind NSAR (bei längerer Gabe auch Coxibe). Peptische Ulzera unter NSAR werden dank häufigerer Helicobacter pylori-Eradikation seltener, zur Prophylaxe bei Risikopatienten (≥ 65 Jahre, hohe Dosis, Ulcus-Anamnese, Komedikation) eignen sich am besten Low-Dose-PPI (15-20 mg) – Langzeitnebenwirkungen gilt es im Blick zu halten. Bei Gelenkbeschwerden (Kryoglobulinämie) sollte als Differenzialdiagnose und vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie auch an Hepatitis B und vor allem C gedacht werden. Eine primäre biliäre Cholangitis ist häufig mit Sjögren-Syndrom (ca. 35 %) und selten mit SLE assoziiert. Bei Autoimmunhepatitis kommt es zu zahlreichen extrahepatischen Manifestationen, so u. a. auch häufig zu RA (12 %), Sjögren-Syndrom (8 %) und SLE (6 %); dies verbunden mit einer erhöhten Mortalität. Auch eine Hämochromatose ist häufig (65 %) mit Arthropathien verbunden, es bestehen Ähnlichkeiten zur Arthrose und Chondrokalzinose.

Axiale Spondyloarthritis

Bei der axSpA ist laut PD Dr. Uta Kiltz, Herne, weiter eine erhöhte Mortalität zu konstatieren, neben CV-Ursachen tragen dazu auch respiratorische Erkrankungen bei. Auch wenn die

Mehrzahl der Kinder von axSpA-Eltern keine axSpA entwickeln, ist das Risiko bei HLA-B27+-Müttern mit radiografischer (r-)axSpA mit >40 % doch beachtlich. Ein Problem bleibt die Etablierung von Screening-Modellen aufgrund der niedrigen Detektionsraten von 20-30 %; Ophthalmologen und Gastroenterologen sollten noch mehr für axSpA sensibilisiert werden.

Wichtige Neuerungen der ASAS/EULAR-Leitlinie sind, dass nach NSAR die zugelassenen TNFi, IL-17i und JAKi gleichberechtigt als „Erstlinientherapie“ empfohlen werden (gängige Praxis: TNFi, IL-17i). Bei Uveitis und CED sind TNFi, bei Psoriasis IL-17i zu präferieren. Als qualifizierendes Kriterium hat der BASDAI ausgedient, stattdessen ist jetzt der ASDAS (zu Beginn $\geq 2,1$; $\Delta \geq 1,1$ nach 12 Wochen = Ansprechen) maßgeblich. (8) csDMARDs sind nur bei selektierten Patienten (mit peripherer Arthritis, hohem CRP) hilfreich. Eine Verzögerung der Röntgenprogression erfordert Geduld: Unter TNFi tritt dieser Effekt nach (2-)4 Jahren ein, bei IL-17i ist ähnliches zu erwarten. Secukinumab ist neu bei Enthesitis-assoziiierter Arthritis (und juveniler PsA) zugelassen. Eine Dosisreduktion von TNFi oder IL-17i scheint möglich, eine Therapiepause ist weniger ideal, auch wenn die meisten (aber eben nicht alle) Patienten wieder ihren Ausgangsstatus erreichen. In der SELECT-AXIS-2-Studie zeigte sich ein gutes ASAS40-Ansprechen (ca. 45 % in Woche 14) von Upadacitinib bei Biologika-erfahrenen r-axSpA-Patienten und solchen mit nicht-radiografischer (nr-)axSpA (Abb. 2). In einem ähnlichen Bereich bewegte sich der vor der Zulassung stehende IL-17A/Fi Bimekizumab in der BE MOBILE-1 (nr-axSpA) und -2-Studie (r-axSpA). Schwangerschaften verlaufen überwiegend gut; da eine hohe Krankheitsaktivität das größte Komplikationsrisiko birgt, sollten TNFi wohl eher häufiger weiterverordnet werden.

Psoriasis-Arthritis

Über Neuigkeiten zur PsA referierte PD Dr. Axel Hueber, Nürnberg. Immer wieder werden Infektionen als Krankheitsauslöser

diskutiert, für Pharyngitis war eine Assoziation mit PsA erkennbar. Schwierig bleibt die Abgrenzung von peripherer SpA und PsA sine Psoriasis, die Therapie sollte sich letztlich an den Manifestationen orientieren. Als Messparameter setzt sich immer mehr die minimale Krankheitsaktivität (MDA) durch, auf eine zusätzliche CRP-Messung kann eher verzichtet werden. Lifestylefaktoren wie Rauchen und Adipositas mindern die Chance, mit b/tsDMARDs eine MDA zu erreichen. Von immer größerer Relevanz sind geschlechtsspezifischen Differenzen bei Krankheitsausprägung und Therapieansprechen. Letzteres fällt in puncto MDA bei Frauen generell geringer aus, egal ob unter TNFi, IL-17i oder JAKi. Beim Vergleich von Secukinumab und Adalimumab sprachen Frauen bezüglich des Gelenk- aber nicht Hautbefalls besser auf den IL-17i an, in der SELECT-PsA-1-Studie profitierten Frauen deutlich weniger von Adalimumab als Upadacitinib im PASI-Ansprechen. In der MUST-Studie mit dem IL-12/23i Ustekinumab wirkte sich bei Frauen wiederum eine Kombination mit MTX negativ aus – viele Fragen sind hier noch offen.

Zur PsA-Therapie neu erschienen ist das Update der GRAPPA-Empfehlungen (9): Wichtige Neuerungen sind die Aufnahme von IL-23i und JAKi, dass MTX auf Basis der SEAM-PsA-Studie wieder bedingt bei MTX empfohlen wird, erscheint her fragwürdig. Ein noch größerer Fokus wird auf Komorbiditäten (CED, Uveitis) mit PsA-adaptierten Therapieempfehlungen gelegt. Die Differenzierung von Oligo- vs. Polyarthritis der EULAR wurde nicht berücksichtigt. Auch bei PsA steht Bimekizumab nach zwei positiven Phase-III-Studien (BE OPTIMAL und BE COMPLETE, letztere mit >75 % Biologika-Versagern) vor der Zulassung, je ca. 45 % der Patienten erreichten ein ACR50-Ansprechen (in BE OPTIMAL war der IL-17A/Fi ebenso gut wirksam wie Adalimumab) (Abb. 3). Eine MDA erreichten unter Bimekizumab wieder je 45 % und ein PASI 100-Ansprechen 47 bzw. 58 % der Patienten nach 16 Wochen. Hauptsächlich wird auf Pilzinfektionen zu achten sein (ca. 8 %, aber vorwiegend mild und nicht systemisch). Bei anhaltender klinischer Remissi-

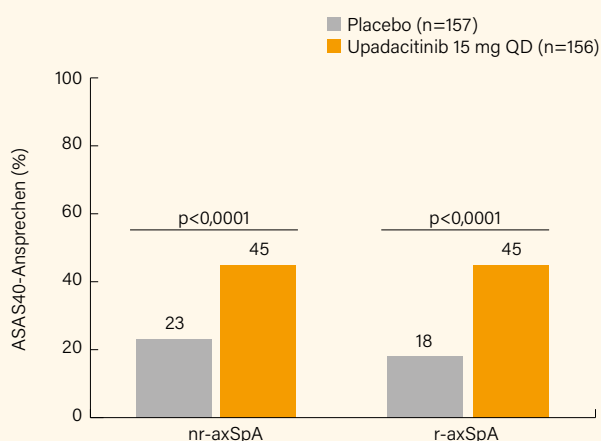


Abb. 2: SELECT-AXIS-2: ASAS40-Ansprechen unter Upadacitinib vs. Placebo in Woche 14 bei nr-axSpA (li.) und r-axSpA (bDMARD.vorbehandelt; re.)

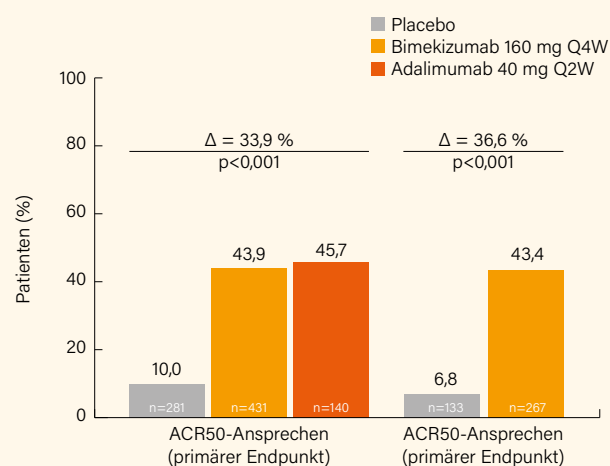


Abb. 3: BE OPTIMAL (li.) und BE-COMPLETE (re.): ACR50-Ansprechen auf Bimekizumab vs. Placebo (bzw. vs. Adalimumab) in Woche 16

on dürfte eine Dosisreduktion sinnvoller als ein komplettes Absetzen von TNFi oder IL-17i sein. Ein letzter Punkt: GK scheinen (wenn bei Psoriasis oder PsA angewendet) anders als vermutet nicht Schübe einer Psoriasis zu provozieren.

Vaskulitiden

Über Neuigkeiten zur Polymyalgia rheumatica (PMR) berichtete Prof. Dr. Bernhard Hellmich, Kirchheim/Teck. Inzwischen liegt für IL-6Ri recht gute Evidenz (zwei Studien mit Tocilizumab und die in den USA zur Zulassung bei PMR führende Phase-III-Studie SAPHYR zu Sarilumab; **Abb. 4**) zur Reduktion der Krankheitsaktivität und des GK-Bedarfs bei GK-naiver und -abhängiger PMR vor. Derzeit ist dies hierzulande noch off-label, eine mögliche Indikation nach Ausschluss einer Riesenzellarteriitis (RZA) wäre ein GK-abhängiger Verlauf trotz MTX und die Notwendigkeit, die GK-Dosis weiter zu reduzieren. Ein Highlight sind die neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für RZA (10) und Takayasu-Arteriitis (11), die aber nicht für die primäre Diagnosestellung gedacht sind. Bei der RZA besteht jenseits von Tocilizumab (nach Absetzen häufig Rezidive, CRP nicht als Marker nutzbar) und MTX weiter Bedarf an GK-sparenden Therapien. Trotz recht guter Wirksamkeit in Phase-II wird der GM-CSF-Rezeptor-Antikörper Mavrilimumab wohl nicht weiterentwickelt. Hinweise auf eine gute Effektivität von Baricitinib lieferte eine kleinere Pilotstudie, große Phase-III-Studien zu Upadacitinib und auch Secukinumab laufen derzeit noch.

Auch für AAV, also die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), mikroskopische Polyangiitis (MPA) und Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), wurden neue ACR/EULAR-Klassifikationskriterien vorgestellt (12-14), erstmals wurde dabei die MPA berücksichtigt. Die Klassifikation zwischen MPA und GPA erfolgt primär über den ANCA-Subtyp (MPO vs. PR3), Patienten mit lokalisierter GPA und ANCA-Negativität werden z. T. nicht erfasst, ebenso jene mit EGPA ohne Vaskulitis. Nächstes Highlight sind die neuen EULAR-Empfehlungen zum AAV-

Management. (15) Neu sind Empfehlungen zur ANCA-Testung, GK bei GPA/MPA in der Remissionsinduktion schneller zu reduzieren (PEXIVAS-Schema; 30 mg in Woche 2, 5 mg nach 4-5 Monaten) und die Aufnahme von Avacopan. Rituximab wurde aufgewertet bei nicht organ-/lebensbedrohender GPA/MPA, die Plasmapherese wurde abgewertet. In der Remissionserhaltung ist Rituximab neu erste Wahl, die Therapiedauer sollte 24-48 Monate andauern, bei Rezidiven auch noch länger. Bei EGPA wurde neu Mepolizumab aufgenommen, generell in der Remissionserhaltung, in der Induktion nur bei nicht organ-/lebensbedrohender rezidivierender bzw. refraktärer EGPA. Gerade bei EGPA sind noch viele Fragen offen. Erste positive Daten lieferte eine Stadien-abhängige EGPA-Sequenztherapie aus Rituximab (hier off-label) und Mepolizumab bei aber noch geringer Evidenz. Phase-III-Studien zur Induktion mit Mepolizumab bei schwerer EGPA und Erhaltung mit Rituximab laufen derzeit. Last but not least: Bei Panarteriitis nodosa (PAN) scheint Tocilizumab das wirksamste bDMARD zu sein, TNFi sind primär in Subgruppen mit DADA2-Mutation effektiv.

Systemischer Lupus erythematoses

Das Update zum SLE und Antiphospholipidsyndrom (APS) lieferte Prof. Dr. Christof Specker, Essen. Zunächst zur Diagnostik: Zur Bestimmung von anti-dsDNA-Antikörpern (Ak) ist heute der ELISA faktisch der Standard. Spezifischer können diese mit dem CLIFT-Test erfasst werden, der (vor allem bei Lupusnephritis, LN) besser mit der Krankheitsaktivität korreliert. Es genügt aber eine „Kalibrierung“ des ELISAs mittels CLIFT, Änderungen der anti-dsDNA-Ak im weiteren Verlauf lassen sich dann wie gewohnt mittels ELISA bestimmen. In Bezug auf Hydroxychloroquin (HCQ) zeigt sich weiter ein überwältigender Nutzen mit einer Reduktion der Mortalität um gut 50 %! Kardial sind bei der Lupus-Dosierung keine Probleme zu erwarten.

Einen großen Fortschritt bei der Therapie der LN (Klasse III-V) markiert die Zulassung des Calcineurin-Inhibitors Voclosporin in Kombination mit Mycophenolat Mofetil (MMF) auf Basis der AURORA-1 und -2-Studie. Ein prognostisch positives Urin-Protein/Kreatinin-Verhältnis (UPCR) $\leq 0,5$ g/g und eine komplette renale Remission wurden signifikant häufiger erreicht. Das Ansprechen wurde in AURORA-2 über 36 Monate aufrechterhalten, die Nierenfunktion (eGFR) blieb bis Jahr 3 stabil und die Reduktion der Proteinurie setzte sich fort. Im Hinblick auf Anifrolumab zeigt sich bei SLE sich oft ein sehr gutes und rasches Ansprechen der Haut. Ob es, ähnlich wie Belimumab, auch bei LN effektiv ist, bleibt nach einer Phase-II-Studie noch fraglich – mehr Antworten wird die laufende Phase-III-Studie IRIS liefern. Die Phase-III-Studie REGENCY ist nach guten Langzeitdaten aus der Phase-II NOBILITY-Studie für den Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab, quasi ein Rituximab 2.0, angelaufen; ein positiver Ausgang gilt als wahrscheinlich. Erfolgreich in einer chinesischen Phase-III-Studie geprüft wurde eine Anti-APRIL/BLyS-Therapie mit dem IgG1-Fusionsprotein Telitacicept bei SLE (SRI-4-Ansprechen von bis zu 80 % in Woche 52; **Abb. 5**), eine Phase-III-Studie in den USA ist bereits an-

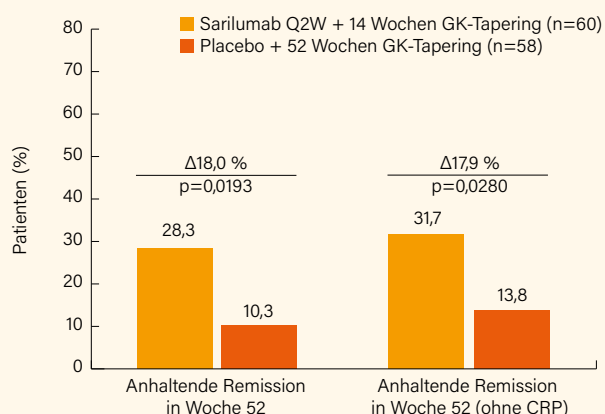


Abb. 4: SAPHYR-Studie: PMR-Patienten mit anhaltender Remission in Woche 52 unter Sarilumab vs. Placebo

gelaufen. Nur kurz eingegangen sei auf die CAR-T-Zelltherapie bei refraktärem SLE – die Ergebnisse sind bis dato spektakulär, einige Fragezeichen bleiben aber noch. Im Hinblick auf das APS wurden die neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien auf dem ACR 2022 enthüllt, mit deren Veröffentlichung im Lauf des Jahres zu rechnen sein dürfte.

Sjögren-Syndrom, Myositiden und systemische Sklerose

Den Schlusspunkt zu den Kollagenosen setzte Prof. Dr. Gabriela Riemekasten, Lübeck. Für die Diagnose eines primären Sjögren-Syndrom (pSS) könnte die Frage nach einer anamnestischen Tonsillektomie hilfreich sein. Auf der Therapieseite gibt es aus einer Pilotstudie erste positive Daten zu Filgotinib. Aus einer Phase-II-Studie lässt sich ablesen, dass bei schweren Verläufen eine sequenzielle Therapie mit Belimumab und Rituximab eine Option sein könnte. Auch für Abatacept zeichnet sich zunehmend eine gute Wirksamkeit ab. Ein weiterer Therapiekandidat könnte niedrig dosiertes IL-2 sein. Auf dem ACR 2022 wurden zudem erste positive Phase-II-Daten zu dem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor Remibrutinib sowie Telitacicept vorgestellt, passend zu letzterem wird zudem der BAFF-Rezeptor-Inhibitor Ianalumab in der Phase-III-Studie NEPTUNUS geprüft. Bezüglich der lokalen Therapie bei Augentrockenheit gibt es die beste Evidenz für die parallele Gabe von 0,05%igen Ciclosporin-Augentropfen und 20%igen autologen Serumentropfen (Nabelschnurserum kann eine Alternative zu autologem Serum sein).

In Bezug auf entzündliche Myositiden spielt das Antikörperprofil nicht nur für das Überleben, sondern auch für das Krebsrisiko eine erhebliche Rolle. Das Highlight des letzten Jahres sind daher die ersten internationalen IMACS-Empfehlungen zum Tumorscreening, adaptiert auf das Risikoprofil (niedrig, mittel, hoch) mit einem basalen oder erweiterten Screening. (16) Auch wenn einige Empfehlungen nicht 1:1 auf Deutschland übertragbar sind (hier käme bei hohem Risiko z. B. früher ein PET-CT zum Zug), ist dies eine recht gute Handlungsanleitung. Doch ein Wermutstropfen sind deutsche Kassendaten, die auf eine medikamentöse Unterversorgung (viel GK, aber wenig Immunsuppressiva) hinweisen. Dass IVIG bei Dermatomyositis (DM) gut wirksam sind, bestätigte die ProDERM-Studie. Bei DM und Polymyositis (PM) kann auch deren Kombination mit Methylprednisolon sinnvoll sein. MMF und MTX scheinen bei DM ähnlich effektiv zu sein, bei Myositis-assoziiierter ILD kann auch Tacrolimus eine Option sein. Eine Metaanalyse belegt für Rituximab ein gutes Ansprechen sowohl bei DM (62 %), PM (68 %) als auch Anti-Synthetase-Syndrom (62 %). Künftig

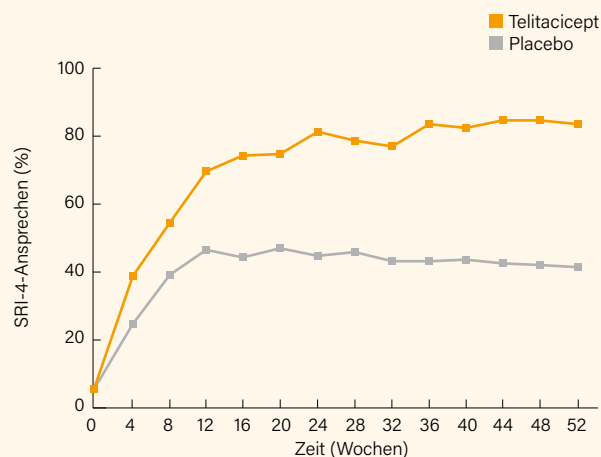


Abb. 5: Phase-III-Studie bei SLE: SRI-4-Ansprechen auf Telitacicept und Placebo bis Woche 52

könnte auch hier bei mehrfach therapierefraktären Patienten die CAR-T-Zelltherapie eine Rolle spielen.

Auch bei der systemischen Sklerose (SSc) sollte eine gute Medikamentenadhärenz nicht zwangsläufig vorausgesetzt werden. Generell ist eine frühe, intensive Therapie anzustreben, was mit einem geringeren Risiko für eine SSc-ILD verbunden ist. Bei Kollagenosen (CTD)-assoziiierter ILD schnitt Cyclophosphamid (CYC) als Monotherapie im Trend etwas besser als Rituximab ab, dies sowohl bei Myositis-, MCTD- als auch SSc-ILD; nur bei Hautfibrose (mRSS) bei SSc zeigte Rituximab Vorteile versus CYC, im Hinblick auf Nebenwirkungen war der Unterschied gering. Prädiktiv für ein gutes Ansprechen auf Rituximab ist eine suffiziente B-Zell-Depletion. Bei früher, sehr progressiver SSc-ILD gibt es aus Phase-III gute Argumente für Tocilizumab, dies wird auch durch einen retrospektiven Vergleich mit Rituximab gestützt. Im Gegensatz zu Nintedanib scheint Pirfenidon als Antifibrotikum (plus MMF) keinen Nutzen bei SSc-ILD zu entfalten. Eine ziemliche Überraschung bot eine japanische Studie mit 100 SSc-Patienten zu dem IL-17Ri Brodalumab mit starker Verbesserung der Hautfibrose, aber (in geringerem Maße) auch der Lungenfunktion und des CRIS-Komposit-Scores. In einem spanischen Register waren die bei digitalen Ulzera (DU) eingesetzten vasoaktiven Therapien (z. B. ERA, PDE-5-Inhibitoren) einem geringeren Krebsrisiko assoziiert. In Fällen schwerer, refraktärer SSc-DU scheint eine 3-tägige G-CSF-Behandlung sicher und wirksam zu sein. ○

Quelle: 18. Rheumatologie-Update-Seminar, Mainz/Livestream, 17./18. März 2023

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

HIER STEHT EINE ANZEIGE.