

Rheuma

MANAGEMENT

MUTMACHER

Niederlassung



BERUFSVERBAND
DEUTSCHER
RHEUMATOLOGEN e.V.

MITTEILUNGSORGAN DES BDRH | AUSGABE MÄRZ/APR 2024

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 · Dr. Martin Welcker, Planegg

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

JAHRGANG 16 · 2-2024

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. 7, 78 – ©Shutterstock, S. 26 – ©Monkey Business/Fotolia.com S. 31 – ©AdobeStock, S. 65 – ©Franziska Männel, Uniklinikum Erlangen; S. 72 – ©Dr. Mathias Ausserwinkler

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 Leseri:nnen mögen uns dies nachsehen.

 **BERUFSVERBAND
DEUTSCHER
RHEUMATOLOGEN e.V.**



NÄCHSTE AUSGABE

Vorschau



BDRh-Kongress 2024

Digitalisierung, Patientenversorgung, Karriere in der Rheumatologie und Praxisübergabe im Fokus



Rheumatologische Fachassistenz

RFA Award 2024: Highlights der Preisverleihung und Fortbildung

EDITORIAL

Verbundweiterbildung in der Rheumatologie

Als ich 1993 meine fachrheumatologische Praxis eröffnete, standen – gefühlt – ausreichend Weiterbildungsstellen in Niedersachsen – vor allem in den rheumatologischen Rehakliniken – zur Verfügung. 1999 trat Winfried Demary in die Praxis ein, was uns u. a. ermöglichte, einen osteologischen Schwerpunkt und eine Studienambulanz zu etablieren. 2010 zog die Praxis in größere Räume um, um diese zukunftssicher zu gestalten, und selbst weiterbilden zu können. 2016 trat Bettina Linhart, eine junge Kollegin, in die Partnerschaft ein und wir erhielten eine dritte Sonderbedarfszulassung. Die Weiterbildung erfolgte in Abstimmung teils in der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), teils in der Praxis. Wir haben uns dabei um eine gute Zusammenarbeit mit Kliniken, v. a. der MHH, dem Rheumazentrum Hannover, BDRh und Qualitätszirkel bemüht, diverse Aufgaben übernommen und eine vertrauensvolle Basis in der Verfolgung gemeinsamer Ziele gefunden, die sich auch in der Gründung eines gemeinsamen ASV-Teams durch die MHH und regionale Rheumapraxen zeigt.

2018 verabschiedete die BÄK die neue Musterweiterbildungsordnung (MWBO). Die mögliche ambulante Zeit in der fachspezifischen Weiterbildungszeit wurde von 36 auf 12 Monate reduziert. Dies nahm ich zum Anlass, bei der Ärztekammer Niedersachsen (ÄKN) eine entsprechende Änderung zur Übernahme in die WBO zu beantragen. Im Ergebnis wurde der mögliche ambulante Anteil der Weiterbildung auf 24 Monate festgelegt. In der Folge konnten wir weitere Weiterbildungen, die in der MHH begonnen wurden, in unserer Praxis zu Ende führen.

Im Zuge dieser Entwicklungen beschäftigte ich mich mit der Weiterbildungssituation in Niedersachsen. In den letzten Jahren kam es zu etlichen Praxisschließungen ohne Nachfolge, sodass auf die verbleibenden Einrichtungen eine große Nachfragerwelle zurollte. Es zeigte sich, dass zuletzt in Niedersachsen nur noch 2 Facharztprüfungen jährlich stattfanden (bundesweit 45-50). 2020 gab es in der ÄKN 14 Weiterbildungsermächtigungen in den Praxen und 3 in den Kliniken. Alle noch vorhandenen rheumatologischen Rehakliniken waren weitgehend aus der Weiterbildung ausgeschieden, 2 Rheumaakutkliniken stehen z. B. 18 in NRW gegenüber! Alle Verbesserungen in der Bedarfsplanung werden durch Nachwuchsmangel konterkariert. Vorhandene Bewerbungen wurden in den Klini-

ken vorgelegt und mangels Kapazitäten meist abgelehnt. Den vorhandenen Weiterbildungsstellen in den Praxen wurden kaum Bewerbungen geschickt, wohl im Hinblick auf die dort fehlende stationäre Weiterbildung.

Nachdem eine ambulante Weiterbildungsförderung mittlerweile über die KV Niedersachsen und über die Krankenkassen in Niedersachsen gewährt wird, ging es jetzt um die Förderung der stationären Weiterbildung. Ein erstes Treffen zwischen dem BDRh Niedersachsen mit den in Frage kommenden stationären Weiterbildern fand 2019 statt, begleitet von zahlreichen Gesprächen mit dem Rheumazentrum Niedersachsen, der KVN, ÄKN, Hausärzterverband, Rheumaliga, und Krankenkassen.

In Anlehnung an das erfolgreiche JOINT-Weiterbildungsstipendium, in dem bundesweit 2012-2015 26 (!) Weiterbildungen mit Geldern des Industrieforums der DGRh, im Verbund mit BDRh und Rheuma-Akademie unterstützt und erfolgreich abgeschlossen wurden, nahmen Sponsoren aus der Pharmaindustrie an den Gesprächen teil. Seit Anfang 2021 unterstützen uns die Fa. Hexal/Sandoz und Herr Rechtsanwalt Hohmann, Hamburg. Bis jetzt fanden drei Industrieformen mit Vertretern von bis zu 16 Firmen aus dem VFA und dem Generika-Sektor



Dr. Ulrich von Hinüber

statt. Hierbei stellte sich heraus, dass gemäß der entsprechenden Codices eine Unterstützung von Weiterbildung durch die Industrie möglich ist. Die Abwicklung der Geldflüsse, Auswahl der Stipendiaten und Ausschüttung der Stipendien läuft über das Rheumazentrum. Bislang konnten zwei Stipendien vergeben werden. Wir hoffen, dass wir mit diesem Projekt einen sinnvollen Beitrag unter Einbindung junger Kolleginnen und Kollegen zur Versorgung rheumakrankter Menschen leisten. ○

Dr. med. Ulrich von Hinüber

*Facharzt für Innere Medizin/
Rheumatologie und Osteologie DVO
Bahnhofsplatz 5, 31134 Hildesheim*

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

Inhalt

- 03 EDITORIAL
Verbundweiterbildung in der Rheumatologie
Dr. Ulrich von Hinüber
- MITTEILUNGEN DES BDRH**
- 08** DIGITALE PATIENTENAUFKLÄRUNG
DiRhIS: Ein wegweisendes Projekt zur
Verbesserung der Patientenaufklärung in der
Rheumatologie geht an den Start
- 11** RECHTLICHE ASPEKTE BEI DER
NIEDERLASSUNG
- 12** E-DOKUMENTATION IN DER
RHEUMATOLOGIE
Neuer Namen: RheMIT wird zu RheDAT
- 14 MUTMACHER NIEDERLASSUNG
- 22 AUSSCHREIBUNG RHEUMAPREIS 2024
Was bedeutet New Work für Rheumapatienten?
- 23 BILDGEBENDE DIAGNOSTIK
AS: Wenn selbst Aufrichtoperationen nichts
mehr nutzen
Prof. Dr. Herbert Kellner
- 26 AUTOIMMUNE ENTZÜNDLICH-
RHEUMATISCHE ERKRANKUNGEN
Erhöhtes Risiko nach COVID-19-Erkrankung
über bis zu ein Jahr
- 31 PRÄVENTION VON AUTOIMMUN-
ERKRANKUNGEN
Nutzen von Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren
weiter fraglich
- 32 RHEUMATOIDE ARTHRITIS
APPIPRA und ARIAA: Zwei
Frühinterventionsstudien mit Abatacept im Fokus

08

**Digitales
Rheumatologisches
Informations
System**

DIRHIS: DIGITALE
PATIENTENAUFKLÄRUNG

14



MUTMACHER NIEDERLASSUNG

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

Inhalt

- 42 **PSORIASIS-ARTHRITIS**
Update der EULAR-Empfehlungen 2023
publiziert
- 49 **KOLLAGENOSEN**
CAR-T-Zelltherapie auch jenseits des SLE
ein Erfolgsmodell
- 53 **EOSINOPHILE GRANULOMATOSE MIT
POLYANGIITIS**
Positive Phase-III-Studie zu Benralizumab

RHEUMA UPDATE 2024

- 54 **RHEUMA UPDATE 2024**
Highlights aus der Rheumatologie

INDUSTRIE-BERICHTE

- 62 **PSORIASIS-ARTHRITIS**
Guselkumab: Effekte bei Daktylitis und
Nagelpsoriasis
- 64 **RHEUMATOIDE ARTHRITIS**
Umfassende Erfahrungen mit Baricitinib:
stark und anhaltend wirksam über klinische
Studien hinaus
- 68 **RHEUMATOLOGIETAGE 2024**
Diagnostik und Therapie im Wandel –
Chancen und Herausforderungen
- 70 **SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES**
Heute für morgen therapieren: Organschutz
bei Lupus
- 72 **AXIALE SPONDYLOARTHRITIS**
Therapieziele höherstecken: schnelles und über
Jahre anhaltendes Ansprechen mit Ixekizumab



- 74 **MARKTPLATZ**
Praxisabgabe/Stellenangebote



DIGITALE PATIENTENAUFKLÄRUNG

DiRhIS: Ein wegweisendes Projekt zur Verbesserung der Patientenaufklärung in der Rheumatologie geht an den Start

DiRhIS (Digitales Rheumatologisches Informationssystem) ist ein wegweisendes Projekt, das darauf abzielt, eine digitale Bibliothek mit hochwertigen, laiengerechten Informationen zu rheumatischen Erkrankungen aufzubauen. Diese Bibliothek soll von rheumatologischen Behandlungsteams genutzt werden, um ihre Patientinnen und Patienten umfassend über ihre Gesundheit aufzuklären. Das Projekt wird durch den Berufsverband Deutscher Rheumatologen (BDRh) e. V. und die BDRh Service GmbH umgesetzt und technisch von der medicstream GmbH unterstützt. Neben dem BDRh engagieren sich auch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh), die Deutsche Rheuma-Liga, die Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew (DVMB) sowie der Fachverband Rheumatologische Fachassistenz (RFA) in diesem innovativen Vorhaben.



Warum ein System wie DiRhIS benötigt wird

Rheumatologische Behandlungsteams stehen vor der großen Herausforderung, komplexe Krankheitsbilder zu vermitteln und dies bei begrenzter Gesprächszeit. Häufig haben Patientinnen und Patienten jedoch Schwierigkeiten, die Menge an Informationen, z. T. auch aus sprachlichen Gründen, zu verstehen und für sich umzusetzen. Hinzu kommt, dass moderne Behandlungsmethoden nur dann optimal wirken, wenn Patienten ihren Lebensstil entsprechend anpassen. Die Digitalisierung eröffnet neue Möglichkeiten, Ärztinnen und Ärzte sowie Patientinnen und Patienten in der Kommunikation zu unterstützen. Vor allem seit dem Siegeszug der Smartphones kann ein großer Teil der Patientinnen und Patienten jederzeit Informationen in den verschiedensten Formaten auf dem Device empfangen.

Mit dem Projekt DiRhIS wird eine digitale Plattform für Rheumatologinnen und Rheumatologen in Klinik und Praxis aufgebaut. Diese ermöglicht es, maßgeschneiderte Informationspakete zu Diagnose, Behandlung und Medikation zusammenzustellen und den Patientinnen und Patienten bereitzustellen.

Start mit den wichtigsten Indikationen und Themen

DiRhIS bietet eine umfassende Sammlung von Informationen zu verschiedenen rheumatischen Erkrankungen, Therapieoptionen, Lebensstiländerungen und anderen relevanten Themen. Neben allgemeinen Informationen über die Krankheiten und

ihre Symptome werden auch spezifische Behandlungsmöglichkeiten und Tipps zur Bewältigung des Alltags mit einer rheumatischen Erkrankung bereitgestellt. Von Anfang an werden die wichtigsten rheumatischen Erkrankungen wie Rheumatoide Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis (PsA), axiale Spondylarthritis (axSpA) und Systemischer Lupus erythematodes (SLE) zum Angebot gehören. Nach und nach werden dann weitere seltenere rheumatische Erkrankungen einbezogen.

Die Informationen für die erste Phase entstammen Quellen wie den Videos des Rheuma Video Coaches oder den Therapiebögen der Fachgesellschaft. Auch Informationen der Rheuma-Liga und der DVMB werden in das Angebot eingearbeitet und an einem Ort zusammengeführt. Somit steht für DiRhIS ein breites Angebot in verschiedenen Formaten zum Versand zur Verfügung. Abgerundet werden soll das Angebot mit neutralen Informationen der Sponsoren und Partner aus der pharmazeu-

Eine Befragung* von Patienten und RFA

aus dem Jahr 2022 konnte zeigen, dass nur eine Minderheit von ca. 25 % der Patientinnen und Patienten sich ausreichend über ihre Krankheit informiert fühlt. Die Themen, die am häufigsten genannt wurden, waren Informationen zur Erkrankung und zur Therapie, aber auch Bewältigungstechniken wurden häufig genannt. Die Bereitschaft, digitale Informationen von ihren Behandlungsteams zu erhalten war sehr hoch und auch die befragten RFA zeigten eine hohe Bereitschaft, Patientinnen und Patienten mit digitalen Informationen zu versorgen. Mit DiRhIS soll Behandlungsteams ein Angebot gemacht werden, um diese Punkte zu adressieren und helfen, Patientinnen und Patienten besser, schneller digital zu informieren.

tischen Industrie. Ziel ist es, ein weiterwachsendes Angebot an guten Informationen aus verschiedenen vertrauenswürdigen Quellen aufzubauen.

Im weiteren Verlauf sollen auch die sich rasant entwickelnden Möglichkeiten der Unterstützung durch KI geprüft werden, so z. B. die Produktion von maßgeschneiderten Videoclips mit Hilfe von Avataren.

Darüber hinaus werden digitale Gesundheitsanwendungen (DiGAs) und Apps in das Angebot mit einbezogen. Diese stehen dann im Rahmen von DiRhIS den Behandlungsteams auf Wunsch zur weiteren Unterstützung der Behandlung zur Verfügung. Im ersten Schritt werden die App der Rheuma-Liga sowie drei Kurse des Digital Rheuma Lab zu den Indikationen RA, axSpA und PsA Teil des Angebots werden. Für den Auftakt hat der Partner Digital Rheuma Lab sich bereit erklärt, 250 Lizenzen zur Verfügung zu stellen. Dies soll den Nutzern helfen, sich mit diesen neuen Informationsangeboten für Patientinnen und Patienten vertraut zu machen. Im weiteren Verlauf sollen dann weitere Anwendungen, aber auch Anleitungen zu Übungen etc., auf der Plattform zum Versand bereitgestellt werden.

Wichtiger Punkt: Qualität

Aufgrund der Menge an Informationen müssen sich die Nutzer des Systems auf die Qualität der eingestellten Inhalte verlassen können. Diese wird durch ein Qualitätsgremium sichergestellt, das aus Rheumatologinnen und Rheumatologen und RFAs besteht. So werden alle Inhalte vor dem Upload auf die Plattform auf die Aspekte Medizin und Tauglichkeit in der Patientenkommunikation geprüft.

Wir freuen uns sehr, dass wir neben Dr. Christopher Amberger und PD Dr. Johannes Knitza, die das Projekt medizinisch respektive wissenschaftlich begleiten, mit PD Dr. Uta Kiltz und Prof. Dr. Diana Ernst zwei weitere hochkarätige ärztliche Mitglieder gewinnen konnten. Auf Seiten der RFA vervollständigen Patricia Steffens-Korbanka, aktive RFA und zweite Vorsitzende des Fachverbands RFA, sowie Kristin Burigk, Study Nurse aus der PGRN Erlangen, das Team.

Vorteile für Behandlungsteams und Patientinnen und Patienten

Die Einführung von DiRhIS bietet eine Vielzahl von Vorteilen für alle Beteiligten. Für die Rheumatologinnen und Rheumatologen wie das medizinische Fachpersonal bedeutet dies eine effiziente und zeitsparende Möglichkeit, ihre Patientinnen und Patienten mit hochwertigen Informationen zu versorgen. Ferner können über DiRhIS Informationen zu Themen adressiert und versendet werden, für die in der Praxis oft die Zeit fehlt.

Die Patientinnen und Patienten wiederum profitieren von einem besseren Verständnis ihrer Erkrankung, den verfügbaren Behandlungsoptionen und dem Leben mit der Erkrankung, was

Kursangebote von Rheumio

Digitale Patientenschulungen von Rheumio werden fast von Anfang an Teil des Angebots von DiRhIS sein. Die Schulungsinhalte wurden im klinischen Setting von Patientinnen/Patienten, Selbsthilfeorganisationen und Rheumatologinnen/Rheumatologen entwickelt und sollen einer breiteren Zielgruppe von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zugänglich gemacht werden.

In dem interaktiven Kursformat erhalten Patientinnen und Patienten Informationen rund um die Krankheit, Behandlungsmethoden inkl. medikamentöser Therapie sowie wichtige Informationen zum Selbstmanagement. Die Vermittlung erfolgt über Text- sowie Bild- und Videoformate samt einer Überprüfung über Quiz-Elemente zur Verfestigung des Wissenstransfers. Ab April ist zunächst der Kurs zur axialen SpA verfügbar. Im Laufe des Frühjahrs sollen dann Angebote für die RA und PsA folgen. Mehr zu den Kursen finden Sie hier: www.digitalrheumalab.de/patientenschulungen.

zu einer verbesserten Therapieadhärenz und einer höheren Lebensqualität führt. Durch die geplante Umsetzung eines mehrsprachigen Angebotes nach der Pilotphase, kann zusätzlich die sprachliche Lücke in der Behandlung von Patientinnen und Patienten aus anderen Sprachräumen geschlossen werden.

Praxistaugliche Strukturierung

Alle Inhalte werden für die Behandlungsteams in einer praxisrelevanten Kapitelstruktur schnell auffindbar bereitgestellt. Neben Erläuterungen zur Erkrankung und der Behandlung werden auch so wichtige Themen wie Begleiterkrankungen und Risikofaktoren behandelt. Dabei spielen die rein medizinischen Themen genauso eine Rolle wie die Krankheitsbewältigung im Alltag, soziale Aspekte, Reha und Informationen und Links zu digitaler Unterstützung durch Kurse, Apps und DiGAs. Abgerundet wird das Themenspektrum durch ein Kapitel zu Studien und Innovationsfondsprojekten, zu denen Informationen für Patientinnen und Patienten vorgehalten werden.

Die Plattform bietet darüber hinaus die Möglichkeit, „Playlists“, also Zusammenstellungen von Inhalten zu hinterlegen, die einen noch schnelleren Versand an weitere Patientinnen und Patienten mit vergleichbarem Informationsbedarf ermöglichen.

Technische Umsetzung

DiRhIS basiert auf der technischen Lösung des Start-ups medicstream. Das „Informationsleitsystem“ besteht aus einer Datenbank für die Bibliothek und einer grafischen Oberfläche, über die die Informationseinheiten frei kombiniert und versendet werden können. Das System unterstützt eine Vielzahl von Formaten, darunter Text-, Video- und Audiodateien. Dies →

ermöglicht es den Behandlungsteams, maßgeschneiderte Informationspakete zu erstellen. Die Bereitstellung der Inhalte erfolgt über einen einfachen Link, der den Patientinnen und Patienten per E-Mail, Link oder QR-Code zur Verfügung gestellt wird. Über den Link kommt der Patient bzw. die Patientin auf eine Oberfläche, die nur die vom Behandlungsteam freigegebenen Informationen enthält.

Go Live und Pilotphase

Das Projekt soll anlässlich des 19. BDRh-Kongresses am 26. und 27. April offiziell für interessierte Nutzer freigegeben werden. Starten wird das Projekt mit einem umfangreichen Grundangebot in deutscher Sprache. Vorgesehen ist eine mehr als einjährige Pilotphase mit permanenter Auswertung. Eine aktive Rückmeldung von Nutzerinnen und Nutzern bezüglich weiterer Verbesserungen ist explizit gewünscht. Eine wissenschaft-

Design und Aufbau für Nutzer und Patienten

Bei der Entwicklung der Plattform wurde sehr darauf geachtet, die Bedienung möglichst intuitiv zu machen. Die Ansicht für das Praxisteam ist nach Indikationen unterteilt und für jede Indikation existieren dann zusätzlich unterschiedliche Kapitel. Die Bedienung erfolgt ähnlich wie bei einem Shop-pingsystem, aus dem man durch Anklicken die einzelnen „Artikel“ dem Infokorb zufügen kann.

Der Versand des Infokorbs an Patienten kann über E-Mail oder per Link (auf Wunsch passwortgeschützt) sowie über einen QR-Code erfolgen. Die Ansicht für den Patienten ist klar und übersichtlich gestaltet und kann mit dem Logo der jeweiligen Praxis versehen werden. Auf Wunsch kann auch jedem Video ein individuelles Intro und Outro der Praxis vor- bzw. nachgeschaltet werden.

liche Begleitung findet unter der Leitung von PD Dr. Johannes Knitza statt und ist bereits in Form einer ersten Masterarbeit gestartet.

Während der Pilotphase ist die Nutzung für Behandlungsteams kostenfrei und wird über Sponsoren finanziert. Eine Planung der Anschlussfinanzierung soll schon während des Pilotprojekts angegangen werden, sodass bei guter Annahme der Lösung in den Praxen eine nahtlose Fortführung gewährleistet werden kann.

Fazit

Es besteht unbestritten ein großer Bedarf an Informationen bei Patientinnen und Patienten, dem die Praxen aus zeitlichen Gründen oft nur eingeschränkt nachkommen können. Mit DiRhIS steht bald eine professionelle Lösung zur digitalen Patienteninformation zur Verfügung. Durch die Bereitstellung hochwertiger Informationen und Ressourcen in einem benutzerfreundlichen Format kann DiRhIS dazu beitragen, die Kommunikation zwischen Ärztinnen und Ärzten sowie Patientinnen und Patienten zu verbessern und die Selbstmanagementfähigkeiten der Patientinnen und Patienten zu stärken. Gelingt dieser Schritt, kann DiRhIS zu einem wichtigen Baustein in der digitalen Landschaft werden und über Schnittstellen an bestehende Lösungen wie z. B. RheDAT angebunden werden. Nach und nach soll die digitale Bibliothek um weitere Indikationen aber auch zusätzliche Sprachen erweitert werden.

Anmeldung

Interessierte Praxen können sich im Rahmen des BDRh-Kongresses direkt bei den Projektverantwortlichen am Stand des BDRh melden. Nach dem Kongress ist dann eine Anmeldung über die Projektseite auf der Homepage der BDRh Service GmbH (www.bdrh-service.de) möglich. Über virtuelle Einführungsveranstaltungen in die Plattform wird über den Newsletter des BDRh rechtzeitig informiert. ○

VERSORGUNGSATLAS

Versorgungsatlas 2.0

MACHEN SIE MIT!

Helfen Sie uns die Versorgung in der Rheumatologie – insbesondere von Menschen mit seltenen rheumatischen Erkrankungen – besser zu verstehen.

Viele von Ihnen haben bereits an der Umfrage zum Versorgungsatlas teilgenommen. Herzlichen Dank dafür! Im Mai versenden wir eine erneute Einladung und würden uns freuen, wenn auch Sie sich kurz Zeit dafür nehmen. ○

Bei Fragen können Sie sich gerne bei uns melden: kontakt@bdrh.de

Rechtliche Aspekte bei der Niederlassung

Online-Vortrag mit Rechtsanwalt Christian Koller
am 5. Juni 2024 von 16:30 bis 18:45 Uhr

AGENDA

Zeit	Themen	Referierende
16:30 – 16:45	Begrüßung durch den Berufsverband Deutscher Rheumatologen e.V. Vorstellungsrunde	Marius Hoepfner BDRh e.V., Mitglied des Vorstandes
16:45 – 17:05	Erfahrungsbericht eines Abgebenden	tbd
17:05 – 17:50	Langfristige Planung der Praxisabgabe: – Strategische Planungen – Praxisbewertung – Umgang mit Angestellten – Umgang mit der Patientendokumentation – Wettbewerbsklausel – Mietvertrag – Nachbesetzungsverfahren – Nachhaftung	Rechtsanwalt Christian Koller Kanzlei Tacke Koller
17:50 – 18:00	Pause	
18:00 – 18:45	Langfristige Planung der Praxisabgabe – Fortsetzung	Rechtsanwalt Christian Koller Kanzlei Tacke Koller

TEILNAHMEGEBÜHREN

Die Veranstaltungsteilnahme ist kostenfrei.

ANMELDUNG

www.bdrh-service.de/veranstaltungen/
Tel. 089/90414141-3



Der BDRh hat eine neue Homepage, die alle Informationen zum Thema Niederlassung, Abgabe, Famulatur und Weiterbildung bündelt.

- Infos zur Weiterbildung, Niederlassung und Übergabe
- Famulaturbörse für Medizinstudierende
- Mentoringprogramm für Interessierte
- Veranstaltungen finden
- Podcasts und Videos

www.rheumatologie-begeistert.de

E-DOKUMENTATION IN DER RHEUMATOLOGIE

Neuer Namen: RheMIT wird zu RheDAT

RheMIT war der Name unserer innovativen Dokumentationssoftware für die Rheumatologie, die wir Anfang des Jahres 2020 eingeführt haben. Leider mussten wir feststellen, dass ein ähnlicher Name bereits von einer anderen Firma in der Rheumatologie beansprucht wurde und über einen Markenschutz verfügt. Da wir keine rechtlichen Risiken eingehen wollten, haben wir uns entschieden, RheMIT umzubenennen und einen neuen Namen zu finden, der unsere Software besser repräsentiert.

Wie wir unseren neuen Namen gefunden haben

Die Suche nach einem neuen Namen war nicht einfach, denn wir wollten einen Namen, der sowohl einprägsam als auch aussagekräftig ist. Wir haben viele Vorschläge gesammelt und diskutiert, bis wir uns auf RheDAT geeinigt haben. RheDAT spiegelt den Kern unserer Software wider: eine umfassende und benutzerfreundliche Dokumentation rheumatologischer Daten, die sowohl Ärztinnen und Ärzte als auch Patientinnen und Patienten zugutekommt. RheDAT ist außerdem ein Name, der sich von anderen Marken abhebt und keine Verwechslungsgefahr birgt. RheDAT ist durch uns markenrechtlich geschützt.

Was sich für Sie ändert

Die Umbenennung von RheMIT zu RheDAT hat keine Auswirkungen auf die Funktionalität oder Qualität unserer Software. Sie können weiterhin auf die gleichen Features und Services zugreifen, die Sie von RheMIT gewohnt sind. Das Einzige, was sich ändert, ist der Name, den Sie auf unserer Website, in unseren E-Mails und in unseren Materialien sehen werden. Wir



bitten Sie um Verständnis, dass die Umstellung einige Zeit in Anspruch nehmen kann und dass Sie möglicherweise noch auf den alten Namen stoßen werden. Wir werden Sie aber über alle wichtigen Änderungen auf dem Laufenden halten und stehen Ihnen bei Fragen oder Problemen gerne zur Seite.

Worum wir Sie bitten

Wir hoffen, dass Sie unseren neuen Namen genauso gut finden, wie wir und dass Sie ihn schnell in Ihren Sprachgebrauch integrieren. Wir würden uns freuen, wenn Sie uns bei der Bekanntmachung unseres neuen Namens unterstützen würden, indem Sie ihn in Ihren Publikationen, Präsentationen und Gesprächen verwenden. Wir sind stolz auf unsere Software und wollen, dass sie unter dem neuen Namen noch mehr Anerkennung und Vertrauen erhält. Wir danken Ihnen für Ihre Treue und Ihr Feedback und freuen uns auf eine weiterhin erfolgreiche Zusammenarbeit mit Ihnen. ○

SELEKTIVVERTRÄGE

Seit 01.04.2024 auch in Brandenburg: Vertrag zur Besonderen Versorgung Rheuma

Der Selektivvertrag zur „Besonderen Versorgung Rheuma“ mit der BARMER wird seit 01.04.2024 auch in Brandenburg angeboten. Diese Erweiterung war aufgrund der positiven Ergebnisse des Versorgungsvertrages möglich. Auswertungen der BARMER zeigten, dass der Vertrag sowohl hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit als auch der Versorgungsqualität positive Effekte zeigt.

Rheumatologinnen und Rheumatologen in Brandenburg, die Interesse an einer Teilnahme haben, finden unter <https://www.bdrh.de/versorgungsmodelle/barmer/> alles Wissenswerte zum Vertrag. Dort ist auch ein Umsatzrechner (Excel-Datei) eingestellt, mit dem man das Honorarpotenzial für die eigene Praxis abschätzen kann.

Um am Vertrag teilzunehmen, ist eine Teilnahmeerklärung per Fax an die Managementgesellschaft richter care consulting zu

senden (siehe <https://richtercareconsulting.de/#rheuma>). Nach Bestätigung der Einschreibung wird die Praxis durch den Abrechnungsdienstleister Helmsauer kontaktiert, sofern nicht bereits eine Teilnahme an einem anderen Selektivvertrag des BDRh (RheumaOne) besteht.

Fragen beantwortet gerne der Kundenservice der richter care consulting per Email:

kundenservice@richtercareconsulting.de. ○

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

MUTMACHER

82 %

der Rheumatologinnen und Rheumatologen, die am Versorgungsatlas teilgenommen haben, sind 50 Jahre alt oder älter, 35 % sind 60 Jahre oder älter.

WWW.BDRH-SERVICE.DE/VERSORGUNGSATLAS/BISHERIGE-ERGEBNISSE/



EXISTENZGRÜNDUNG? WEG IN DIE NIEDERLASSUNG?

Die Rheumatologie sieht sich aktuell – das hat sich aber seit Jahren abgezeichnet – strukturellen und politischen Problemen gegenüber, die hier nur skizziert werden sollen:

- Fehlende Lehrstühle
- Fehlender Nachwuchs im stationären wie ambulanten Bereich
- Beginnende Überalterung im Bereich ambulanter Praxen
- Bürokratische Überbordung

Der Schritt in die Selbstständigkeit durch Unternehmensgründung (wie Start-up) unterscheidet sich in vielen Punkten von der Entscheidung, in die ärztliche Niederlassung zu gehen.

BEIDEN IST JEDOCH EINES GEMEINSAM: MUT (ZUM RISIKO?)

Gegenüber der Existenz-(Unternehmens)-Gründung ist die ärztliche Niederlassung klar zu differenzieren:

- Niederlassung bedeutet Übernahme einer bestehenden Praxis als funktionierendes Unternehmen
- Der Patientenstamm bedeutet einerseits Investition, andererseits bestehendes Praxiskapital (Sicherheitsaspekt)
- Die Mehrzahl der Existenzgründer übernehmen eine Investition, die vom Funktionieren der Gründungsidee abhängt
- Das den Deutschen anhängende Sicherheitsbedürfnis wird gemindert durch das bestehende Praxiskapital (z. B. Patientenstamm, Umsatzerlösverlauf), das gegenüber Banken als Sicherheit dienen kann, das Risiko also mindert

ALSO, NUR MUT!

MUT ZU BEWEGEN, AUCH DIE EIGENE ZUKUNFT!

Begleitet werden Mutige durch den BDRh, die DGRh, den VRA!

“IT IS HARD TO FAIL,
BUT IT IS WORSE NEVER
TRIED TO SUCCEED”

THEODORE ROOSEVELT

Niederlassung

FRAUEN DOMINIEREN BEI PRAXISGRÜNDUNGEN

Laut KfW-Gründungsmonitor lag der Frauenanteil an den Existenzgründungen über alle Branchen hinweg im Jahr 2022 bei 37 Prozent. Im Vergleich dazu zeigen sich Frauen in akademischen Heilberufen deutlich unternehmerischer: Der Anteil der Ärztinnen belief sich im selben Jahr auf

61 %

PRESSEMITTEILUNG – 7. MÄRZ 2024

MEDIZINSTUDIERENDE OFFEN FÜR DIE NIEDERLASSUNG, WENN ...

Daniel Zehnich, apoBank: „Die angehenden Medizinerinnen und Mediziner werden für die zukünftige wohnortnahe ambulante Versorgung dringend benötigt. Allerdings ist die Niederlassungsbereitschaft der Studierenden durchaus an Bedingungen geknüpft, also sind wir alle gefragt, dafür gute Voraussetzungen zu schaffen und die ärztliche Praxis attraktiv für die nachfolgende Generation zu gestalten.“

„Aus Sicht der Praxisabgeber liefert unsere Umfrage gute Gründe, das Lebenswerk bis zur Übergabe auf dem neuesten Stand zu halten“, sagt Zehnich.

PRESSEMITTEILUNG, APO-BANK, 21. AUGUST 2023

ERGEBNISSE

70 %

können sich eine
Niederlassung vorstellen

90 %

wünschen sich eine
Work-Life-Balance

65 %

nennen die Praxislage als
Entscheidungsgrund

94 %

sehen Anreiz in finanzieller
Unterstützung

MUTMACHER

VON MIR

Die Weiterbildungszeit in der Praxis ist eine tolle Ergänzung zur Weiterbildungszeit in der Klinik: Man trifft auf viel mehr Patientinnen und Patienten zu Beginn ihrer rheumatologischen Erkrankung, sieht die Diagnostik und Behandlung nochmal aus der Perspektive der rheumatologischen Primärversorgung und erfährt darüber hinaus viel Dankbarkeit. Zudem ist die Arbeit in der Praxis deutlich familienfreundlicher und kann eine gute Vorbereitung für eine eigene niedergelassene Tätigkeit sein.

SEBASTIAN HÜPER, ARZT IM LETZTEN WEITERBILDUNGSJAHR
INNERE MEDIZIN UND RHEUMATOLOGIE, HILDESHEIM



Der BDRh bietet eine Vielzahl von Projekten zur
Nachwuchs- und Niederlassungsförderung

[WWW.BDRH-SERVICE.DE/
NACHWUCHSFOERDERUNG/](http://WWW.BDRH-SERVICE.DE/NACHWUCHSFOERDERUNG/)

WIE VIELE ÄRZTE BENÖTIGT DEUTSCHLAND BIS 2040?

Dringender Handlungsbedarf besteht, um einen Ärztemangel zu vermeiden, denn:

- bis zum Jahr 2040 werden **JÄHRLICH ETWA 2.500 ÄRZTE** in der ambulanten Versorgung fehlen
- eine sofortige Ausbildungsinitiative würde erst nach 15 Jahren eine ausreichende Anzahl an Ärzten liefern können, um den Bedarf zu decken
- Ohne Zuwanderung von Ärzten aus dem Ausland wird der vertragsärztliche Versorgungsgrad bis 2040 voraussichtlich auf 74 % des heutigen Niveaus sinken

STUDIE ZENTRALINSTITUT FÜR DIE KASSENÄRZTLICHE VERSORGUNG (ZI)
www.zi.de/fileadmin/Downloads/Service/Medien/MI/Zi-Bericht-Studienplaetze_2024.pdf



DR. SUSANNA
SPÄTHLING-MESTECKEMPER
FACHÄRZTIN FÜR INNERE
MEDIZIN/RHEUMATOLOGIE
RHEUMAPRAXIS
MÜNCHEN-PASING

EIGENTLICH WOLLTE ICH KINDERÄRZTIN WERDEN

Meine erste Stelle an der Medizinischen Poliklinik der LMU in München schien mir ein guter Einstieg in jegliche Spezialisierung nach dem Motto, ein bis zwei Jahre Innere Medizin können nie schaden und sind immer eine gute Grundlage. Außerdem war ich begeistert von der Vielfalt der internistischen Teilgebiete, darunter auch ganz seltene wie Infektiologie/HIV und Rheumatologie. Rheumatologisch gesehen, war ich damals ein völlig unbeschriebenes Blatt, ich hatte schlichtweg keine Ahnung von der Vielfalt der Krankheitsbilder. Umso mehr war ich fasziniert von einem Kollegen, Peter Herzer. Er brachte mir bei, alles immer wieder kritisch zu hinterfragen, „quer zu denken“ im schönsten Sinne des Wortes, den Blick über den Tellerrand in andere Fachgebiete zu wagen und in der Literatur zu recherchieren, bis man den Lösungsansatz für den jeweiligen Patienten gefunden hat. Kurz und gut, ich wollte unbedingt so werden wie er!

ES IST IN DER RHEUMATOLOGIE UNGEMEIN SPANNEND, all die Veränderungen in unserem pathophysiologischen Verständnis des Immunsystems und damit auch der daraus resultierenden Therapiekonzepte miterleben zu dürfen, und das wird sicherlich auch in Zukunft so sein.

Niederlassung

VON MIR

Mit meiner Niederlassung habe ich meinen Wunsch der selbständigen Berufsausübung und eines finanziellen Aufstieges erfüllt. Die selbständige Arbeit ist verantwortungsvoll, aber spannend und sehr abwechslungsreich. Das war die beste Entscheidung in meinem beruflichen Leben.

ARTEM VERKHOTIN
ARZT FÜR INNERE MEDIZIN/RHEUMATOLOGIE,
RHEUMAZENTRUM BAD AIBLING-ERDING

„WANDERER, ES GIBT KEINEN WEG, DER WEG ENTSTEHT IM GEHEN.“

ANTONIO MACHADO

Nach zwei Schwangerschaften wurde mir klar, dass eine berufliche Veränderung sinnvoll sein könnte: Der Sprung in die Niederlassung. **AUF EINMAL WAR ICH UNTERNEHMERIN. ICH HABE DAS NIE BEREUT!** Es ist eine große Freiheit über die eigenen Arbeitszeiten zu entscheiden, über die Mitarbeiter und welchen Themen und Projekten man sich widmen möchte. Eine weitere Erfahrung, die ich nicht missen möchte und die mir bis heute sehr wertvoll ist: Zu spüren, wie schön es sein kann, in einem gut funktionierenden Team zu arbeiten, in meinem Fall mit meiner Praxiskollegin Christina Binder, in dem man sich hundertprozentig auf den anderen verlassen kann.

„Wanderer, es gibt keinen Weg, der Weg entsteht im Gehen“. Was mein Leben betrifft, liegt darin eine große Wahrheit! Pläne und Ziele sind sehr wichtig, aber oft genug bestimmt auch das Leben selbst wie es weitergeht, und das ist gut so.

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR RHEUMATOLOGIE UND KLINISCHE IMMUNOLOGIE

Neuer Name im Vereinsregister eingetragen

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie heißt zukünftig Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V. Die Abkürzung DGRh bleibt unverändert. Zugleich gibt sich die DGRh auf Beschluss ihrer Mitgliederversammlung eine geänderte Satzung, die nun offiziell im Vereinsregister eingetragen ist. Mit dem neuen Namen bekennt sich die Fachgesellschaft zur Klinischen Immunologie als ihr zentrales Tätigkeitsfeld in der Rheumatologie.

Am 31. August 2023 in Leipzig stimmte die DGRh-Mitgliederversammlung der geänderten Satzung (<https://dgrh.de/Start/DGRh/Die-Gesellschaft/Satzung.html>) und Namensänderung zu. Seit dem 26. März 2024 liegt der DGRh ein aktueller Auszug aus dem Vereinsregister vom Amtsgerichts Kiel vor, der der neuen Fassung offizielle Gültigkeit verleiht. Diese erlaubt es u. a., Sitzungen und Abstimmungen virtuell durchzuführen. Auch das Aufnahmeverfahren für Mitglieder wurde vereinfacht. Zentrales Anliegen war die Namensveränderung, um vor allem den

fachlichen Entwicklungen der Rheumatologie in den letzten Jahrzehnten Rechnung zu tragen. Inzwischen ist die Rheumatologie in Wissenschaft und Klinik so umfassend immunologisch geprägt, dass die Fachgesellschaft dieses Selbstverständnis auch offiziell verkörpern und sichtbar nach außen tragen soll. Auch gesundheitspolitische Gründe sprachen dafür: Im ICD-11 ordnet die WHO einen Großteil der rheumatologischen Erkrankungen nicht mehr dem Kapitel Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes zu, sondern „Krank-

heiten des Immunsystems“. Das rheumatologische Kapitel umfasst nur noch rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, Polymyalgia rheumatica, Adultes Still-Syndrom, juvenile idiopathische Arthritis, (axiale und periphere) Spondyloarthritis und Gicht. Kollagenosen, Vaskulitiden und autoinflammatorische Syndrome sind künftig im Kapitel „Krankheiten des Immunsystems“ angesiedelt. ○

Quelle: Pressemitteilung der DGRh, 2. April 2024

COVID-19 UND RHEUMATOLOGIE

TNF-Inhibitoren könnten zu milderem Verlauf führen

Entgegen früheren Befürchtungen erkranken Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ERE) bei einer SARS-CoV-2-Infektion nicht schwerer an COVID-19 als andere Menschen in Deutschland. Einige der Basistherapien, die aufgrund ihrer immunsuppressiven Wirkung als problematisch gesehen wurden, könnten den Verlauf sogar günstig beeinflussen, wie eine aktuelle Analyse des COVID-19-Rheuma.de-Registers der DGRh zeigt.

Ein Team um PD Dr. Rebecca Hasseli-Fräbel, Münster, und Prof. Dr. Alexander Pfeil, Jena, wertete das COVID-19-Rheuma.de-Register der DGRh aus, ein Kooperationsprojekt der Justus-Liebig-Universität Gießen und der Kommission COVID-19-Register der DGRh. Für die Kommission waren DGRh-Präsident Prof. Dr. Christof Specker, Essen, sowie Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Gießen/Bad Nauheim, an der Auswertung maßgeblich beteiligt. Es erfolgte ein Vergleich des Krankheitsverlaufs von 366 ERE-Patienten mit einer gleich großen Gruppe deutscher Patienten aus dem LEOSS-Register ohne ERE und immunsuppressiver Therapie. Beide Gruppen mussten aufgrund von COVID-19 stationär behandelt werden.

Von den ERE-Patienten wurden 56 % mit Glukokortikoiden behandelt, die meisten erhielten csDMARDs wie Methotrexat, viele aber auch Biologika (ca. 10 % TNF α -Inhibitoren, 11 % Rituximab). Die Analyse ergab, dass es bei ERE-Patienten unter Rituximab 2,5-fach häufiger zu einem schweren COVID-19-Verlauf kam. Der Einsatz von TNF-Hemmern war dagegen mit weniger schweren Verläufen von COVID-19 verbunden.

Ein negativer Einfluss von ERE auf den COVID-19-Verlauf war nicht erkennbar. Frühere Analysen des COVID-19-Rheuma-Registers hatten gezeigt, dass sich eine hohe Krankheitsaktivität negativ auf die Prognose einer SARS-CoV-2-Infektion auswirkt, wobei sich diese auf die

ersten zwei Pandemiewellen vor Einführung der Impfstoffe beziehen. Im Rheuma-Register starben 17 % der stationär behandelten ERE-Patienten an oder mit COVID-19. In der Vergleichsgruppe des LEOSS-Registers waren es 15 %. Der Unterschied war nicht signifikant. Heute verläuft COVID-19 aufgrund der durch Impfungen oder frühere SARS-CoV-2-Infektionen aufgebauten Immunität sowie der geringeren Pathogenität der neuen Varianten viel seltener tödlich. ○

Literatur: *Front Med* 2024; 11: 1332716

Quelle: Pressemitteilung der DGRh, 25. März 2024

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

AKTIVE LUPUSNEPHRITIS

Optionen nach Marktrücknahme von Voclosporin in Deutschland

Seit dem 1. Januar 2024 wird Voclosporin in Deutschland nicht mehr vertrieben und steht daher nicht mehr für die Therapie von Patienten mit Lupusnephritis (LN) zur Verfügung. Voclosporin ist von der European Medicines Agency (EMA) in Kombination mit Mycophenolat Mofetil (MMF) für erwachsene Patienten mit aktiver LN der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) zugelassen.

Die Entscheidung zur Einstellung des Vertriebs in Deutschland traf die Firma Otsuka im Rahmen laufender Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband.

Hintergrund ist eine reguläre Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des AMNOG. Dabei erkannte der G-BA keinen Zusatznutzen für Voclosporin (Lupkynis®). Im vergangenen Jahr hatte die DGRh eine Stellungnahme zur Bewertung des IQWiG beim G-BA eingereicht und diese im öffentlichen Anhörungsverfahren vertreten. Die Fachgesellschaft legte darin dar, weshalb Voclosporin einen Zusatznutzen bei LN bietet. So wird Voclosporin in den aktuellen EULAR-Empfehlungen zum Management des systemischen Lupus erythematoses (SLE) ausdrücklich als

wichtige Option in der Erst- oder Zweitlinientherapie der LN empfohlen. In einem Schreiben an den G-BA vom 22. Januar 2024 bat der DGRh-Vorstand darum, das Verfahren gemeinsam zu überprüfen.

Die noch im Handel befindlichen Produkte werden bis voraussichtlich Ende März abverkauft. Darüber hinaus ist ein Einzelimport von Lupkynis® 7,9 mg Weichkapseln nach §73 Abs. 3 AMG nach Deutschland prinzipiell möglich. Jedoch ist für die Abrechnung im Rahmen einer Einzelfallentscheidung eine schriftliche Genehmigung der Krankenkasse erforderlich. Falls Patienten bereits mit Voclosporin behandelt werden und die Therapie aus medizinischen Gründen fortgesetzt werden soll, ist dies eine Option. Auf Antrag und mit Genehmigung der Krankenkasse kann die Apotheke

das Präparat über den Großhandel für einen begrenzten Zeitraum beziehen oder einen Einzelimport veranlassen.

Für LN-Patienten, die bisher mit Voclosporin behandelt wurden oder bei denen Voclosporin als Zusatztherapie zu MMF sinnvoll wäre, kommen gemäß EULAR bei ausgeprägter Proteinurie alternativ Belimumab oder Tacrolimus in Frage. Allerdings zeigte eine Subanalyse für Belimumab bei einer großen Proteinurie von >3 g/Tag bzw. 3 g/g Kreatinin keinen Effekt. Tacrolimus ist wie Voclosporin ein Calcineurin-Inhibitor, aber in Europa nicht für die LN zugelassen. ○

Quelle: Mitteilung der DGRh, 8. Februar 2024

EUROPÄISCHE ARZNEIMITTELAGENTUR

Cave: Paxlovid und Komedikation mit Immunsuppressiva

Der Ausschuss für Arzneimittelsicherheit (PRAC) der EMA weist auf schwerwiegende, potenziell tödliche Nebenwirkungen des zur Therapie Erwachsener mit COVID-19 ohne zusätzlichem O₂-Bedarf und erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf indizierten Paxlovid® in Kombination mit Immunsuppressiva mit schmalen sicheren Dosierungsbereich hin.

Nach Angaben des PRAC sind für die schweren, selten sogar tödlichen Nebenwirkungen offenbar Wechselwirkungen zwischen Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir) und bestimmten Immunsuppressiva ursächlich. In mehreren Fällen stiegen die Blutspiegel von Immunsuppressiva rasch auf toxische Werte. Kritisch sind demzufolge Calcineurin- (Tacrolimus, Ciclosporin) und mTOR-Inhibitoren (Everolimus, Sirolimus), wobei insbe-

sondere Ciclosporin auch mitunter in der Rheumatologie eingesetzt wird. Bei gleichzeitigem Einsatz mit diesen Immunsuppressiva sollte Paxlovid® daher nur bei engmaschiger Überwachung der Blutspiegel verordnet werden. Auch darf es nicht in Kombination mit Medikamenten gegeben werden, deren Ausscheidung in hohem Maße vom Enzym Cytochrom P450 3A (CYP3A) abhängt. Kontraindiziert ist hier beispielsweise der

Calcineurin-Inhibitor Voclosporin. Vor Beginn der Behandlung mit Paxlovid® sollten Ärzte daher dessen potenziellen Nutzen sorgfältig gegen die Risiken schwerwiegender unerwünschter Wirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung von Immunsuppressiva abwägen. ○

Quelle: Meeting Highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), 5.-8. Februar 2024

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

AUSSCHREIBUNG RHEUMAPREIS 2024

Chance oder Risiko: Was bedeutet New Work für Rheumapatienten?

Ein erfülltes Berufsleben trotz körperlicher Einschränkungen sollte heute selbstverständlich sein. Dennoch sehen sich Menschen mit Behinderungen auf dem Arbeitsmarkt immer wieder Herausforderungen gegenüber. Darauf macht die Initiative RheumaPreis aufmerksam. Sie würdigt berufstätige Betroffene und ihre Arbeitgeber für kreative Lösungen rund um das Thema Arbeit und Rheuma. In diesem Jahr liegt ein Schwerpunkt der Ausschreibung auf mobilem Arbeiten und anderen Wegen des „New Work“. Diese neue Art zu Arbeiten kann Hürden für Betroffene abbauen und ihnen den Einstieg oder den Verbleib im Beruf erleichtern. Doch ist New Work ausschließlich eine Chance oder birgt es auch Risiken? Welche Erfahrungen haben Betroffene oder der arbeitgebender Betrieb mit der neuen Arbeitswelt gemacht? Die Initiative ruft Betroffene und Arbeitgebende dazu auf, sich mit Ihrer Geschichte für den RheumaPreis 2024 zu bewerben!



Längst nicht jede entzündlich-rheumatische Erkrankung führt zu dauerhaften Einschränkungen oder einem anerkannten „Grad der Behinderung“. Dank neuer, hochwirksamer Therapien führen viele Betroffene ein weitgehend beschwerdefreies Leben. Dennoch sind häufiger Arzttermine notwendig, ein plötzlicher Krankheitsschub kann Pausen erzwingen oder

körperlich belastende Tätigkeiten fallen aus. Die neuen Trends auf dem Arbeitsmarkt – von Digitalisierung und Home-Office bis hin zum Job-Carving – scheinen daher wie zugeschnitten auf die Bedürfnisse von Rheumapatienten. Auch durch die Corona-Pandemie gibt es viel mehr Möglichkeiten, sich ein räumlich und zeitlich flexibles Arbeitsumfeld zu schaffen. Bei Mobilitätseinschränkung kann dies eine Voraussetzung sein, um überhaupt arbeiten zu können. Sogar wenn die Isolation am heimischen Schreibtisch zur Belastung werden sollte, hält die Digitalisierung eine Zwischenlösung parat: Die Arbeit von Third-Places aus, belebteren Orten wie etwa einem Gemeindezentrum oder einem Co-Working-Space. Trotz kurzer Wege wird so auch sozialer Austausch möglich.

Noch hält die Arbeitsrealität nicht mit diesen neuen Chancen Schritt. Wie aktuellere Erhebungen zeigen, ist die Arbeitslosenquote bei Menschen mit Behinderung mehr als doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung. Auch ihre Chance, einen neuen Arbeitsplatz zu finden, ist deutlich geringer. In ihrem aktuellen Inklusionsbarometer Arbeit berichtet die Aktion Mensch zudem, dass mehr als ein Viertel der deutschen Unternehmen, die Menschen mit Behinderung beschäftigen müssten, dies nicht tun. Das ist nicht nur für die Arbeitssuchenden tragisch. Angesichts des Fachkräftemangels vergeben sich auch die Betriebe eine Chance, hochqualifizierte Mitarbeitende zu gewinnen. immerhin haben rund 10 bis 15 % der Menschen im erwerbsfähigen Alter eine Behinderung, viele davon mit

guter Qualifikation. Dass sie mit ihrer Expertise einen überaus wertvollen Beitrag leisten können, haben die RheumaPreisträger der vergangenen Jahre eindrücklich bewiesen.

Werden auch Sie zum Botschafter für einen offenen Umgang mit der Erkrankung!

Der RheumaPreis wird in diesem Jahr zum 16. Mal vergeben. Ein Anliegen der Partner der Initiative – darunter auch der BDRh – ist es, auf die Herausforderungen aufmerksam zu machen, denen chronisch Kranke auf dem Arbeitsmarkt begegnen, sowie Offenheit und Akzeptanz zu fördern – im Betrieb, aber auch in der Gesellschaft. Neben New Work liegt ein zweiter Schwerpunkt der diesjährigen Ausschreibung auf der Aus- oder Weiterbildung. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen kennen keine Altersgrenze und betreffen auch Jugendliche, die sich noch in ihrer Ausbildung befinden. Zum anderen können die rheumatischen Beschwerden auch in späteren Jahren noch eine Umschulung oder eine Weiterbildung notwendig machen, etwa um eine Weiterbeschäftigung im selben Betrieb zu ermöglichen.

Unabhängig von den thematischen Schwerpunkten steht die Bewerbung allen Berufstätigen mit Rheuma offen. Bewerben können sich Rheuma-Betroffene in allen Phasen ihres Berufslebens – Auszubildende oder Studierende ebenso wie Angestellte oder Selbstständige. Auch Bewerbungen vonseiten der arbeitgebenden Betriebe sowie Team-Bewerbungen sind möglich. Die Ausschreibung für den RheumaPreis 2024 sowie Bewerbungsformulare zum Download stehen online unter www.rheumapreis.de zur Verfügung. Das Preisgeld in Höhe von 3.000 Euro bekommen die Arbeitnehmenden. Bewerbungen nimmt die Initiative RheumaPreis bis zum 30. Juni 2024 per Post oder online entgegen. Der RheumaPreis wird in diesem Jahr in Düsseldorf vergeben. ○

BILDGEBENDE DIAGNOSTIK

AS: Wenn selbst Aufrichtoperationen nichts mehr nutzen

ANAMNESE: Der Patient stellt sich zur rheumatologischen Abklärung und Therapie vor. Seit 1996 Rückenschmerzsymptomatik. 2000 Diagnose einer ankylosierenden Spondylitis (AS). 2001 erste (im BWS-Bereich) und 2015 im HWS- und BWS-Bereich zweite Aufrichtoperation. Zunächst NSAR-Therapie mit Ibuprofen, Diclofenac u. a. Antirheumatika. Bislang keine Biologika. Aktuell keine medikamentöse antirheumatische Therapie. Keine KG, keine Physiotherapie. Bis 2016 im Fitnessstudio. Damals nur sporadisch Einnahme von Ibuprofen 400 oder 600 mg. Wegen thorakaler Beschwerdesymptomatik im vergangenen Jahr stationäre Abklärung auf Myokardinfarkt (MI). Ausschluss MI. Derzeit antihypertensive Therapie bei erhöhtem Blutdruck. Ferner ist eine Schlafapnoe bekannt. Uveitis vor 5-6 Jahren bds. Keine Psoriasis. Keine CED.

KLINISCHER BEFUND: 165 cm (1993 bei Musterung 178 cm) 101 kg, Wirbelsäulenstatus: HWS – Rotation 0-0-0°, Traguswandabstand 25 cm, BWS – Thoraxumfang Inspiration/Expiration Differenz 0 cm, LWS – Schober lumbal 10/12 cm. Finger-Boden-Abstand 39 cm. Kein Druckschmerz im ISG-Bereich. Reizlose Narben bei Z. n. zweimaliger Aufrichtoperation.

LABOR: Hb 16,4 g/dl, CRP <5 mg/l, BKS 12/h, Leukozyten 8.400/µl, ANA-negativ, HLA-B27-positiv.

BILDGEBENDE DIAGNOSTIK: Röntgen (s. u.)

DIAGNOSE: Fortgeschrittene AS mit Z. n. zweimaliger Aufrichtoperation

Die AS ist eine chronische Entzündung der kleinen Wirbelgelenke aus dem rheumatischen Formenkreis. Sie gehört zur Gruppe der seronegativen Spondylarthritiden. Die bevorzugte Manifestation der Systemerkrankung liegt im Bereich der kaudalen Wirbelsäule und der Iliosakralgelenke (ISG). Als bildgebende Diagnostik wird im Frühstadium der Erkrankung die MRT eingesetzt. Nach monatelanger Krankheitsdauer können radiologisch typische, z. T. pathognomonische Befunde erhoben werden. Frühzeitige radiologische Hinweise auf eine AS sind dünne vertikale Syndesmophyten und eine begleitende bilaterale Sakroiliitis. Ferner kommt es zu einer diffusen Osteopenie des Achsenskeletts. Im Endstadium versteift sich die gesamte Wirbelsäule bambusstabförmig und es kommt zur Kastenwirbelbildung. Die kyphotische Fehlstellung führt zum Totalrundrücken. Im fortgeschrittenen Stadium ist als operative Therapieoption eine chirurgische Aufrichtoperation möglich. ○

Prof. Dr. med. Herbert Kellner

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



RÖNTGEN: Abb. 1a/b: HWS in 2 Ebenen (ap/seitl.); Z.n. Spondylodese mit Einschluss von HWK 2. Metall dichtes Osteosynthesematerial und Schraubenmaterial. Steilstellung der soweit beurteilbaren HWS. Wirbelkörper nicht höhengemindert, die Bandscheibenräume soweit einsehbar intakt. Längsbandverkalkung. **Abb. 2a/b:** BWS in 2 Ebenen (ap/seitl.); Deutlich vermehrte Brustkyphose mit Z.n. Aufrichtoperation mit Spondylodese. Metall dichtes Osteosynthesematerial. Längsbandverkalkung. Einzelne BWK nicht sicher abgrenzbar. Soweit beurteilbar keine Höhenminderungen. **Abb. 3a/b:** LWS in 2 Ebenen (ap/seitl.) mit ISG; Z.n. Aufrichtoperation mit verbliebenem metall dichtem Osteosynthesematerial bis obere LWK. Vermehrte LWS-Lordose. Soweit beurteilbar Längsbandverkalkung. Fortgeschrittene ISG-Arthrose (Ankylose) Stadium IV.

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

AUTOIMMUNE ENTZÜNDLICH-RHEUMATISCHE ERKRANKUNGEN

Erhöhtes Risiko nach COVID-19-Erkrankung über bis zu ein Jahr

Schon seit Längerem stehen Virusinfektionen im Verdacht, als Trigger für autoimmune entzündlich-rheumatische Erkrankungen (AIRD) zu fungieren. Erhärtet wird nun diese Vermutung in Bezug auf SARS-CoV-2-Infektionen durch eine von Dong Keon Yon, Seoul (Südkorea), und Kollegen publizierte südkoreanisch-japanische Kohortenstudie mit Propensity-Score-Matching. Auch eine Influenza-Infektion scheint das Risiko für AIRD zumindest temporär zu steigern – wenn auch in geringerem Maße.



Bereits zuvor hatten epidemiologische Studien auf ein potenziell erhöhtes Risiko für eine Reihe von AIRD im Gefolge einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19-Erkrankung hingewiesen. Jedoch ließen diese aufgrund methodischer Limitationen keine definitiven Aussagen zu. Beweisend ist trotz ihres besseren Designs und ihrer schieren Größe aber auch diese Studie nicht, Verzerrungen können auch hier nicht ganz ausgeschlossen werden.

Schweres COVID-19 besonders riskant, Impfung vorteilhaft

In der jetzt veröffentlichten bevölkerungsbasierten Studie im Fall-Kontroll-Design konnten sich die Autoren auf die Versichertendaten von 10.027.506 erwachsenen Personen ≥ 20 Jahre aus Südkorea und 12.218.680 aus Japan stützen. Aus diesen Kohorten hatten sich 3,9 bzw. 8,2 % der Teilnehmer zwischen dem 1. Januar 2020 und 31. Dezember 2021 mit SARS-CoV-2 infiziert (mittels PCR-Test bestätigt) und waren an COVID-19 erkrankt. Nach jeweiligem Ausschluss von Personen mit AIRD in der Vorgeschichte oder Ko-/Re-Infektion mit SARS-CoV-2 und Influenza wurden im südkoreanischen Studienteil 177.083 COVID-19-Patienten im Verhältnis 1:4 mit 675.750 nicht-infizierten Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung und im Verhältnis 1:1 94.504 COVID-19-Patienten mit ebenso vielen Influenza-Patienten gematcht. In Japan wurden sogar 960.894 COVID-19-Patienten im Verhältnis 1:2 mit 1.606.873 Kontrollen gematcht, so wie (fast 1:1) 115.003 COVID-19- mit 110.301 Influenza-Patienten

(jeweils via Propensity-Scoring). Als primärer Endpunkt diente das Neuauftreten einer AIRD (gemäß ICD-10-Code; hierbei wurde zwischen entzündlichen Arthritiden sowie Kollagenosen und Vaskulitiden unterschieden) 1, 6 und 12 Monate nach der COVID-19- oder Influenza-Infektion bzw. nach dem gematchten Indexdatum der Kontrollen ohne Infektion.

In beiden Ländern zeigten sich ab 30 Tage nach der Infektion relativ konsistente Ergebnisse: In Südkorea hatten die COVID-19-Patienten ein 25 % höheres Risiko dafür, an einer AIRD zu erkranken als die Allgemeinbevölkerung (Hazard Ratio, HR 1,25; 95% KI 1,18-1,31) – die absolute Rate betrug 1,15 % – und auch im Vergleich zu den Influenza-Patienten war es 30 % höher (HR 1,30; 95% KI 1,02-1,59). In Japan war das Risiko gegenüber den Kontrollen noch viel deutlicher um fast 80 % erhöht (HR 1,79; 95% KI 1,77-1,82) – hier betrug die absolute Rate 3,87 % –, aber geringer im Vergleich zu Personen mit Influenza-Infektion (HR 1,14; 95% KI 1,10-1,17). Post-COVID war sowohl das Risiko für entzündliche Arthritiden als auch Kollagenosen bzw. Vaskulitiden erhöht, mit einigen Differenzen zwischen Südkorea und Japan (und geringen Fallzahlen für einzelne AIRD).

Am höchsten war das Risiko gegenüber den Kontrollen ohne Infektion sowohl in Südkorea als auch Japan in den ersten 6 Monaten (HR 1,26; 95% KI 1,13-1,40 bzw. HR 1,87; 95% KI 1,84-1,90), danach fiel es und war nach 12 Monaten nur noch in Japan erhöht (HR 1,57; 95% KI 1,50-1,64). Im Vergleich zu den Influenza-Patienten war das Risiko nach 6 Monaten um 33 bzw. 44 % erhöht, in Monat 12 war kein Unterschied mehr erkennbar.

Das Risiko stieg mit dem Schweregrad der COVID-19-Erkrankung – dies galt auch für gegen SARS-CoV-2 geimpfte Personen (HR 1,30 vs. Kontrollen) – und war für den Wildtyp etwas höher als für die Delta-Variante (die Omikron-Variante spielte seinerzeit noch keine Rolle). Einfach, vor allem aber doppelt geimpfte Personen (HR 0,59 bzw. HR 0,42; je $p < 0,05$) erkrankten nach COVID-19 aber insgesamt seltener an einer AIRD als jene ohne Impfung. ○

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

ENTZÜNDLICH-RHEUMATISCHE ERKRANKUNGEN

Bestimmte Fibroblasten mit antientzündlicher Wirkung

Fibroblasten galten lange Zeit als rein strukturgebende Zellen und waren deshalb als Angriffspunkt zur Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen (ERE) wie der rheumatoiden Arthritis (RA), axialen Spondyloarthritis (axSpA) oder Psoriasis-Arthritis (PsA) uninteressant. Ein internationales Team um Andreas Ramming, Erlangen, zeigte nun mithilfe der FAPI-PET/CT, dass Fibroblasten an der Gelenkdestruktion beteiligt sind, umgekehrt aber auch Entzündungen im Gelenk aktiv auflösen können. Diese vielfältigen Funktionen von Fibroblasten bieten das Potenzial für neue Therapieansätze.

Fibroblasten sind wichtige Regulatoren der Entzündung, aber ob sie den Phänotyp während der Auflösung der Entzündung wechseln, war unklar. In der Studie wurden FAPI (Fibroblast Activation Protein-Inhibitoren) als Tracer zur Visualisierung der Fibroblasten-Aktivierung beim Menschen genutzt. Während die Tracer-Anreicherung bei aktiver Arthritis (RA; n=20, axSpA und PsA; je n=50) hoch war, nahm sie nach einer Therapie mit sowohl TNF α - als auch Interleukin (IL)-17A-Inhibitoren ab. In einem weiteren Schritt wurde anschließend eine Biopsie-basierte Single-Cell-RNA-Sequenzanaly-

se durchgeführt, die zeigte, dass bei experimenteller Arthritis eine Reduktion des FAPI-Signals im PET/CT einen phänotypischen Switch von pro-entzündlichen Matrix-Metalloproteinase (MMP)-3+/IL-6+ Fibroblasten mit hoher FAPI-Internalisierung zu anti-entzündlichen CD200+/Dickkopf (DKK)3+ Fibroblasten mit einer niedrigen FAPI-Internalisierung reflektiert. Mit räumlicher Transkriptomik konnte in menschlichen Gelenken gezeigt werden, dass CD200+/DKK3+ Fibroblasten über ein CD200-CD200R1-Signaling eine Auflösung von Arthritis anstoßen bzw. befördern können.

Praktisch könnte ein starkes FAPI-Signal im PET/CT somit ein hohes Risiko für eine akut drohende Gelenkschädigung anzeigen, die bei entzündlichen Arthritiden wie RA, axSpA und PsA ein rasches Handeln im Sinn einer Therapieeskalation mit Biologika nahelegt. Zeigt sich hingegen die Entzündung ohne ausgeprägtes FAPI-Signal, könnten auch niederschwellige Behandlungsansätze ausreichen. ○

Quelle: *Nat Immunol* 2024;
doi: 10.1038/s41590-024-01774-4

Sinusitiden könnten das Erkrankungsrisiko steigern

Schon länger werden Infekte als mögliche Trigger für die spätere Entwicklung von entzündlich-rheumatischen bzw. systemischen Autoimmunerkrankungen (ERE) diskutiert. US-amerikanische Experten um Vanessa L. Kronzer, Rochester, analysierten auf Basis von Daten des Rochester Epidemiology Projects in Minnesota, in einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie, inwieweit Sinusitiden mit dem späteren Risiko für Rheumaerkrankungen verknüpft sind.

Eingeschlossen wurden zwischen 1995 und 2014 1.729 neu die Klassifikationskriterien für ERE wie rheumatoide Arthritis (RA), Antiphospholipidsyndrom (APS), Sjögren-Syndrom (SjS), Vaskulitis, Riesenzellarteriitis (RZA) und Polymyalgia rheumatica (PMR) erfüllende erwachsene Patienten (im Mittel 63 Jahre, ca. zwei Drittel Frauen), die mit jeweils 3 auf das Alter bei Diagnosestellung und Geschlecht gematchten Kontrollen ohne ERE (n=5.187) verglichen wurden. Sinusitis-Fälle vor der Diagnose einer ERE wurden in Zeiträume von 1-5, 5-10 und ≥ 10 Jahre unterteilt.

Nach logistischer Regression ergab sich nach einer Sinusitis ein für ERE 40 % höheres adjustiertes Risiko. Im Mittel

vergingen bis zur ERE-Diagnose ca. 7,5 Jahre, die häufigsten Diagnosen waren RA (n=688) und PMR (n=610). Es zeigte sich vor allem eine starke Assoziation mit APS (Odds Ratio, OR 7,0; 95% KI 1,8-27) und SjS (OR 2,4; 95% KI 1,1-5,3), gefolgt von Vaskulitis (OR 1,4; 95% KI 1,1-1,9) und PMR (OR 1,4; 95% KI 1,0-2,0). Eine akute Sinusitis war zudem auch mit einem erhöhten Risiko für seronegative RA assoziiert (OR 1,8; 95% KI 1,1-3,1).

Am stärksten war die Assoziation zwischen Sinusitis und ERE-Diagnose 5-10 Jahre vor Krankheitsbeginn (OR 1,7; 95% KI 1,3-2,3), für SjS und PMR war das Risiko in diesem Zeitraum sogar verdreifacht bzw. verdoppelt. Besonders hoch war das ERE-Risiko zudem bei ≥ 7 Sinusitis-

Episoden (OR 1,7; 95% KI 1,3-2,4). Ein weiterer Befund: Die stärkste Assoziation zwischen Sinusitis und inzidenter ERE fand sich bei Niemals-Rauchern (OR 1,7; 95% KI 1,3-2,2).

Eine Kausalität kann durch eine Beobachtungsstudie natürlich nicht belegt werden, dennoch deuten die Ergebnisse nach Ansicht der Autoren auf eine potenzielle Rolle vorhergehender Nasennebenhöhlenentzündungen in der Pathogenese rheumatischer Autoimmunerkrankungen hin. ○

Quelle: *RMD Open* 2024; 10(1): e003622

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

ENTZÜNDLICH-RHEUMATISCHE ERKRANKUNGEN

Frühzeitig hohes Risiko für kardiovaskuläre Komorbiditäten

Bei im Grunde allen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ist von einem erhöhten kardiovaskulären (CV) Risiko auszugehen. Mit der Höhe des Risikos auch in Bezug zur Zeit vor und nach Krankheitsbeginn beschäftigten sich finnische Experten um Hanna-Kaisa Aaramaa, Tampere, im Rahmen der großen FinnGen-Studie.

Patienten der FinnGen-Studie, die zwischen 2000 und 2014 mit seropositiver (n=2.368) oder seronegativer (n=916) rheumatoider Arthritis (RA), radiografischer axialer Spondyloarthritis (r-axSpA, n=715), Psoriasis-Arthritis (PsA, n=923), systemischem Lupus erythematodes (SLE, n=190), primärem Sjögren-Syndrom (pSS, n=412) oder Gicht (n=2.034) wurden aus Gesundheitsregistern identifiziert. Jeder Patient wurde mit 20 auf Alter, Geschlecht und Geburtsregion gematchten Kontrollen ohne jegliche rheumatische Erkrankung verglichen. Durch den Vergleich der Prävalenz von sieben CV-Erkrankungen zwischen Patienten und Kontrollen wurden die Risk Rati-

os (RRs) ermittelt und mit logistischen Regressionsmodellen die Odds Ratios (ORs) für CV-Komorbiditäten vor und nach Beginn der Rheumaerkrankung.

Das RR für jede CV-Erkrankung variierte von 1,14 (95% KI 1,02-1,26) bei PsA bis 2,05 (95% KI 1,67-2,52) bei SLE. Patienten mit SLE oder Gicht wiesen ein mehr als 2-fach erhöhtes Risiko für mehrere CV-Komorbiditäten auf. Die unter den CV-Komorbiditäten im Vergleich größte Effektstärke wurde bei mehreren rheumatischen Erkrankungen im Hinblick auf venöse Thromboembolien verzeichnet. Die ORs für CV-Komorbiditäten waren am höchsten ein Jahr vor und/oder nach

Beginn der Rheumaerkrankung. Besonders hoch war das Risiko für CV-Erkrankungen vor Diagnosestellung im Fall der Gicht. Die Ergebnisse bestätigen das vor allem bei SLE und Gicht hohe CV-Risiko, dies sowohl kurz vor als auch unmittelbar nach Krankheitsbeginn. Daraus leitet sich der Bedarf nach einer noch besseren Früherkennung von rheumatischen Erkrankungen ab, die zeitnah ebenso eine adäquate Therapie erfordern wie auch ein konsequentes Management von CV-Risikofaktoren. ○

Quelle: *Semin Arthritis Rheum* 2024; 65: 152382

Depression und Angst verschlechtern Selbstmanagement

Bei Patienten mit entzündlichen Arthritiden wie rheumatoider Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis (PsA) und axialer Spondyloarthritis (axSpA) ist häufig mit Depression und Angst als Komorbidität zu rechnen. Deren Prävalenz und potenzielle Assoziation mit dem Selbstmanagement solcher Patienten untersuchten dänische Experten um Sofie Bech Vestergaard, Aarhus, in einer großen nationalen Querschnittsstudie.

In der Studie wurden die Daten von 12.713 erwachsenen dänischen Patienten mit RA (n=8.331), PsA (n=2.390) oder axSpA (n=1.992) mittels Fragebogen zu Soziodemografie, Selbstmanagement und mentaler Gesundheit analysiert und mit klinischen Daten aus dem bekannten DANBIO- und dänischen nationalen Patienten-Register verknüpft. Die Prävalenz von Angst und Depression (gemäß der Hospital Anxiety and Depression Scale for Anxiety [HADS-A] bzw. Depression [HADS-D]) wurde separat für RA, PsA und axSpA erhoben. Die Assoziation zwischen mentalem Gesundheitsstatus und schlechtem Selbstmanagement (Therapieadhärenz, gesundes Verhalten und körperliche Aktivität) wurde mittels multivariater logistischer Regression, ad-

justiert auf Alter, Geschlecht, Bildungsgrad und Komorbidität, erfasst.

Die Prävalenz von Angst (HADS-A ≥ 8) war am höchsten bei den axSpA-Patienten (34,5 %; 95% KI 32,4-36,6 %), knapp gefolgt von jenen mit PsA (32,1 %; 95% KI 30,2-34,0 %) und am niedrigsten bei den RA-Patienten (22,1 %; 95% KI 21,2-23,0 %); sie war höher bei Frauen, jüngeren Patienten (<55 Jahre) und solchen, die erst kürzlich die Diagnose erhalten hatten (<3 Jahre) sowie Patienten mit geringerem Bildungsgrad.

Ähnliche Prävalenzen wurden für Depression (HADS-D ≥ 8) ermittelt mit den höchsten Werten bei PsA (27,2 %; 95% KI 25,4-29,0 %), gefolgt von axSpA

(26,4 %; 95% KI 24,5-28,4 %) und RA (18,6 %; 95% KI 17,1-19,4 %). Über alle Diagnosen hinweg waren klinisch relevante Symptome von Depression und Angst (HADS ≥ 8) signifikant mit einem schlechteren Selbstmanagement assoziiert.

Bei vielen Patienten mit entzündlichen Arthritiden muss somit von einem substanziellen Risiko für Angst und Depression ausgegangen werden. Strategien für eine konsequente Erfassung in der täglichen Praxis sind anzustreben, zumal zugleich das Selbstmanagement der rheumatischen Grunderkrankung leidet. ○

Quelle: *RMD Open* 2024;10(1): e003412

PRÄVENTION VON AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

Nutzen von Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren weiter fraglich

Vor zwei Jahren waren im BMJ die Ergebnisse der 5,3-jährigen, randomisierten, 2x2-faktoriellen, doppelblinden, placebokontrollierten VITAL-Studie zum möglichen Nutzen einer täglichen Vitamin-D- und Omega-3-Fettsäure-Supplementierung in der Prävention von Autoimmunerkrankungen (AID) publiziert worden. Jetzt veröffentlichte eine US-amerikanische Studiengruppe um Karen H. Costenbader, Boston, die Ergebnisse eines 2-jährigen Follow-up nach Beendigung der Supplementierung.



Bei den eingeschlossenen 25.871 Teilnehmern, darunter 12.786 Männer im Alter ≥ 50 Jahre und 13.085 Frauen ≥ 55 Jahre, hatte die Vitamin D-Supplementierung (Cholecalciferol, 2.000 IE/Tag) zu einer signifikant reduzierten Inzidenz von AID geführt (Hazard Ratio, HR 0,78; 95% KI 0,61-0,99). Immerhin ein positiver Trend wurde auch unter einer Supplementierung mit marinen Omega-3-Fettsäuren (1 g/Tag als Fischöl-Kapseln; 460 mg Eicosapentaensäure und 380 mg Docosahexaensäure enthaltend) verzeichnet (HR 0,85; 95% KI 0,67-1,08).

In einer multivariaten, auf Alter, Geschlecht und Ethnizität adjustierten Analyse war Vitamin D allein ebenfalls mit einer signifikant geringeren Inzidenz von AID verbunden (HR 0,68, 95% KI 0,48-0,94; $p=0,02$), Omega-3-Fettsäuren allein wiesen nur numerische Vorteile auf (HR 0,74, 95% KI 0,54-1,03; $p=0,07$), für die Kombination war es wiederum signifikant (HR 0,69, 95% KI 0,49-0,96; $p=0,03$). Wurden zusätzlich noch wahrscheinliche AID-Fälle einberechnet, war auch der Effekt von Omega-3-Fettsäuren signifikant (HR 0,82). Ein Grund für die eher zurückhaltende Rezeption der VITAL-Studie war, dass deren Hauptziel in der Prävention kardiovaskulärer und onkologischer Erkrankungen bestand, auch wenn Autoimmunerkrankungen ein präspezifizierter Endpunkt waren (womit es sich quasi um eine Substudie handelte).

In die aktuelle Analyse mit 2-Jahres-Follow-up nach Beendigung der Supplementierung gingen 21.592 (83,5 %) der ursprünglich randomisierten Teilnehmer ein (87,9 % jener, die noch lebten und kontaktierbar waren). Wie zuvor wurden AID 1x

jährlich per Fragebogen ermittelt, wobei eine neu aufgetretene, ärztlich diagnostizierte rheumatoide Arthritis (RA), Polymyalgia rheumatica, Psoriasis, autoimmune Schilddrüsenerkrankungen und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) abgefragt wurden (auch andere Diagnosen konnten angegeben werden). Mit Cox-Modellen wurden HRs für alle bestätigten AID kalkuliert, sowie für sekundäre Endpunkte bestätigte und wahrscheinliche Fälle und individuelle AIDs, einschließlich der Beobachtungsphase und randomisierten Studienzeit.

Zwei Jahre nach Ende der Supplementierung kam es zu 236 neuen Fällen einer ärztlich bestätigten AID (über die kompletten sieben Jahre zu 514), davon waren vor 7 Jahren 255 auf Vitamin D und 259 auf Placebo randomisiert worden (HR 0,98; 95% KI 0,83-1,17). Nach 7 Jahren bestätigte sich eine AID bei 234 bzw. 280 initial auf Omega-3-Fettsäuren oder Placebo randomisierten Teilnehmern (HR 0,83; 95% KI 0,70-0,99) – dies war statistisch signifikant. 65 der neuen AID-Fälle begannen in der randomisierten Phase; wurden diese berücksichtigt, änderten sich die HRs für Vitamin D auf 0,85 (95% KI 0,70-1,04) bzw. 0,87 (95% KI 0,71-1,06) für Omega-3-Fettsäuren. Aufgrund der geringen Fallzahlen sind keine validen Aussagen im Hinblick auf einzelne AID möglich, tendenziell schienen die protektiven Effekte von Vitamin D besonders bei Psoriasis ins Gewicht zu fallen, jene von Omega-3-Fettsäuren bei RA und CED.

Fazit

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Wirkung von Vitamin D nach dem Ende der Supplementierung im Vergleich zu Omega-3-Fettsäuren stärker nachzulassen scheint und somit eine kontinuierliche Vitamin D-Einnahme zur Prävention von AID empfehlenswert wäre. Diesem Urteil muss man sich nicht anschließen. Angesichts der geringen Fallzahlen, des Studiendesigns, den teils unklaren Zeitpunkten der AID-Diagnose und keinen klaren Aussagen, bei welchen AID was langfristig einzunehmen wäre, bleiben viele offene Fragen.

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

APIPPRA und ARIAA: Zwei Frühinterventionsstudien mit Abatacept im Fokus

Bei der rheumatoiden Arthritis (RA) wird immer wieder die Frage nach der Möglichkeit einer medikamentösen Intervention im präklinischen Stadium diskutiert. Jetzt wurden mit APIPPRA und ARIAA zwei zuvor auf den internationalen Kongressen vorgestellte Studien zu Abatacept hochrangig im Lancet publiziert, die diese Fragestellung in ähnlicher Weise bei ACPA-positiven Patienten mit subklinischer Arthritis und somit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer manifesten RA adressierten.

Die präklinische Phase der RA ist durch das Vorliegen von ACPA, subklinischer Arthritis und Schmerzen gekennzeichnet. ACPA-positiv Personen mit entzündlichen oder strukturellen Läsionen in der Bildgebung, haben ein hohes Risiko für den Übergang zur manifesten RA. Ob bereits zu diesem Zeitpunkt interveniert werden soll, ist strittig. Da die T-Zell-vermittelte B-Zell-Aktivierung ein wichtiger Trigger für die Entwicklung einer RA ist, wäre Abatacept eine interessante frühe Therapieoption zum Aufhalten dieses Prozesses, da es die Aktivierung von T-Zellen unterbricht und recht gut verträglich ist.

Die Beantwortung der Frage, ob und bei wem bei „präklinischer RA“ eine frühe medikamentöse Intervention gerechtfertigt wäre, ist schwierig. Erste Anhaltspunkte dafür, dass dies prinzipiell möglich wäre, hatte die PRAIRI-Studie mit Rituximab geliefert, die TREAT-EARLIER-Studie mit Methotrexat, dessen Einsatz in solch einem RA-Risikokollektiv naheliegender wäre, hatte aber eher gemischte Ergebnisse generiert. Bessere Daten mit Abatacept bot die deutsche ARIAA-Studie, die bei ACPA-positiven „at-risk“-Personen zumindest auf eine gewisse Verzögerung der Progression zur RA hinwies, in die gleiche Richtung weist auch die britisch-niederländische APIPPRA-Studie.

APIPPRA: Teilerfolg für Frühintervention mit Abatacept

Zunächst zu der von Andrew P. Cope, London (Großbritannien), und Kollegen vorgestellten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-IIb-Studie APIPPRA.

In die Studie wurden an „Früharthritis-Kliniken“ mit Kranken- ausanbindung 213 ACPA+/RF+- oder ACPAhi ($\geq 3 \times$ ULN)/RF+-Individuen mit Arthralgie (keine frühere klinische Synovitis, keine vorherigen Steroide oder DMARDs) eingeschlossen und stratifiziert nach Geschlecht, Raucherstatus und Land (28 Einrichtungen in Großbritannien und 3 in den Niederlanden) für 52 Wochen im Verhältnis 1:1 auf 1x/Woche s.c. Abatacept 125 mg (n=110) oder Placebo (n=103) randomisiert. Die Teilnehmer waren im Mittel 49 Jahre alt, 77 % waren Frauen (93 % hohe ACPA-Titer [ACPAhi], max. moderate subklinische Synovitis, 73 % mit Power-Doppler-Score =0). Nach Beendigung der Therapie schloss sich ein Follow-up über weitere 52 Wochen an. Primärer Endpunkt war die Entwicklung einer klini-

schen Synovitis in ≥ 3 Gelenken oder einer RA nach den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien aus 2010.

In der Intention-to-Treat (ITT)-Analyse kam es zu 65 primären Endpunkt-Ereignissen, in Woche 52 war dies bei 30 Teilnehmern (29 %) unter Placebo und 7 (6 %) unter Abatacept der Fall, nach 104 Wochen bei 38 (37 %) im Placebo- gegenüber 27 (25 %) im Abatacept-Arm. Der geschätzte Anteil von nach 12 Monaten Arthritis-freien Teilnehmern betrug 92,8 % in der Abatacept- und 69,2 % in der Placebo-Gruppe, nach 24 Monaten waren es 70,4 vs. 58,5 %. Kaplan-Meier-Plots zum Arthritis-freien Überleben über 24 Monate zeigten einen signifikanten Vorteil für Abatacept, auch wenn dieser im zweiten Jahr geringer wurde (Log-rank-Test $p=0,044$) (Abb. 1).

Interessant sind die Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse im Hinblick auf den Autoantikörper-Status. Besonders trat der Nutzen von Abatacept bei den Patienten mit hohen ACPA-Titern hervor (ACPAhi: >340 IU/ml) sowie bei Patienten mit breitem Autoantikörperspektrum (IgG ACPA, IgA ACPA, ACPA, ACPA, IgM RF).

Die Differenz in der mittleren Überlebenszeit zwischen beiden Gruppen betrug – jeweils zugunsten von Abatacept – 53 Tage nach 12 Monaten (95% KI 28-78; $p<0,0001$) und 99 Tage (95%

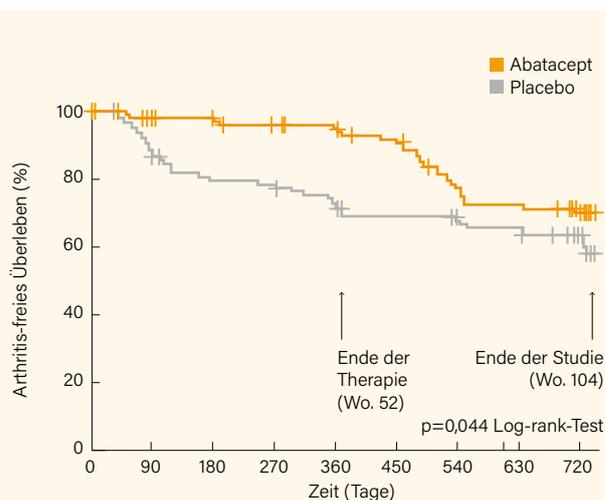


Abb. 1: APIPPRA-Studie: Arthritis-freies Überleben unter Abatacept vs. Placebo im 2-Jahres-Verlauf (1)

KI 38-161; $p=0,0016$) in Monat 24. Während der Therapie war Abatacept im Vergleich zu Placebo mit einer Verbesserung der Schmerz-Scores, des körperlichen Wohlbefindens und der Lebensqualität sowie niedrigen Synovitis-Scores im Ultraschall assoziiert, jedoch wurden diese Effekte nicht über 24 Monate aufrechterhalten.

Die Verträglichkeit war insgesamt gut (7 vs. 11 schwere unerwünschte Ereignisse [UE] unter Abatacept bzw. Placebo; je 1, nicht therapieassoziiertes Todesfall in beiden Gruppen). Eine längere präventive Abatacept-Therapie wäre wohl vertretbar und hätte vermutlich noch bessere Effekte erzielt, dennoch dürfte diese Strategie noch nicht reif für die Praxis sein. (1)

ARIAA: Weitere Daten zu Abatacept bei präklinischer RA

Bereits vor Erstpräsentation der APPIPRA-Studie hatte die ähnliche, aber erst jetzt von Georg Schett, Erlangen, und Kollegen publizierte internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte ARIAA-Studie für Schlagzeilen gesorgt. In dieser war geprüft worden, ob Abatacept (hier aber nur über 6 Monate appliziert) bei Patienten mit subklinischer Arthritis und hohem RA-Risiko deren Manifestation verhütet oder zumindest verzögert.

In die Studie wurden an 14 Krankenhäusern bzw. Zentren (11 in Deutschland, 2 in Spanien und eines in Tschechien) ACPA-positive Patienten mit Arthralgie (Gelenkschmerzen ohne Schwellung), Entzündung im Hand-MRT (Zeichen von Osteitis, Synovitis oder Tenosynovitis) und somit hohem Risiko für RA eingeschlossen. Zwischen 2014 und 2019 wurden 100 Patienten für 6 Monate auf wöchentlich s.c. Abatacept s.c. 125 mg oder Placebo randomisiert (je $n=50$) mit einem folgenden doppelblinden 12-monatigen Follow-up ohne Therapie.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil von Teilnehmern mit einer Verbesserung in mindestens einem der MRT-Entzündungsparameter nach 6 Monaten (jede Veränderung ab Baseline >0 bei Synovitis, Tenosynovitis und Osteitis) gemäß dem RAMRIS-Score (in der ITT-Population: $n=98$; $n=49$ in beiden Gruppen, 71 % Frauen, 29 % Männer).

Der primäre Endpunkt wurde signifikant erreicht: Zu einer Verbesserung des subklinischen MRT-Entzündung kam es zu Monat 6 bei 28 (57 %) der Teilnehmer unter Abatacept und 15 (31 %) unter Placebo (absolute Differenz 26,5 %, 95% KI 5,9-45,6; $p=0,014$). Eine manifeste RA entwickelten lediglich 4 Teilnehmer (8 %) in der Abatacept- gegenüber 17 (35 %) in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio, HR 0,14, 95% KI 0,04-0,47; $p=0,0016$) (Abb. 2).

Nach 18 Monaten (also 12 Monate nach Beendigung der Therapie) wurde eine Verbesserung (mindestens einer) der MRT-Entzündungsparameter bei 25 Teilnehmern (51 %) unter Abatacept (bis Monat 6 gegeben) und 12 (24 %) unter Placebo verzeichnet ($p=0,012$), auch zu einer Progression zur RA kam es bis Monat 18 signifikant seltener in der Abatacept-Gruppe (bei 17 Teilnehmern, 35 %) im Vergleich zum Placebo-Arm, in dem dies bei 28 Probanden (57 %) der Fall war (HR 0,14, 95% KI 0,04-0,47; $p=0,018$) (Abb. 2b). Zu 12 schweren UE (aber zu keinen Todesfällen) kam es bei 11 Teilnehmern, 4 (8 %) im Abatacept- und 7 (14 %) im Placebo-Arm.

Somit verbesserte Abatacept auch noch 12 Monate nach dessen Absetzen signifikant die subklinische Arthritis bei Patienten mit hohem RA-Risiko, was die Hypothese stützt, dass eine frühe Intervention mit Abatacept der Entwicklung einer RA entgegenwirken oder diese wenigstens verzögern kann. (2) Dennoch bleibt zu konstatieren, dass auch im Placebo-Arm viele der Teilnehmer keine RA entwickelten, sodass eine Übertherapie nicht auszuschließen ist – die Diskussion wird also sicher weitergehen.

Fazit

Für die tägliche Praxis ist eine solche Frühintervention mit Abatacept trotz einer relativ guten Verträglichkeit sicherlich noch keine Option, denn selbst in Hochrisikopopulationen (Arthralgie, ACPA/RF-positiv) entwickeln mindestens 30 % dieser „at risk“-Personen auch nach zwei Jahren keine RA – das Argument einer potenziellen Übertherapie bei einer signifikanten Anzahl von „Patienten“ ist somit nicht von der Hand zu weisen. Am ehesten könnte Abatacept für „Patienten“ mit (sehr) hohen ACPA-Titern bzw. vielen ACPA-Serotypen eine Option sein. Zu bedenken ist dessen ungeachtet, dass eine frühe RA, vor allem bei zeitnaher Diagnosestellung, sehr gut behandelt werden kann, wie beispielsweise die hohen Remissionsraten etwa in der belgischen CareRA- oder skandinavischen NORD-STAR-Studie zeigen.

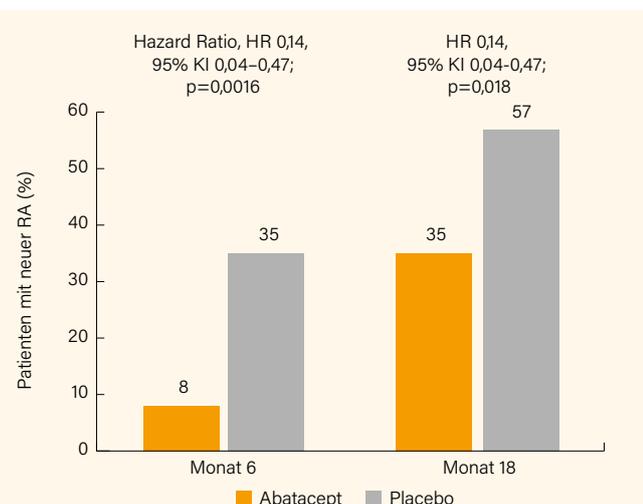


Abb. 2: ARIAA-Studie: Anteile der Patienten, die nach 6 und 18 Monaten eine manifeste RA entwickelten (2)

Quellen:

- 1 Lancet 2024; 403(10429): 838-849
- 2 Lancet 2024; 403(10429): 850-859

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Subklinische Synovitis: Faktoren für den Übergang zur RA

Bei etwa einem Drittel der Individuen mit dem Risiko für die Entwicklung einer rheumatoiden Arthritis (RA) liegt eine subklinische Synovitis vor. Die Zielsetzung einer prospektiven britischen Kohortenstudie von Paul Emery, Leeds, und Kollegen war es, bei Anti-CCP-positiven Personen mit muskuloskelettalen Beschwerden und somit dem Risiko für eine RA zu untersuchen, wie oft eine subklinische Synovitis innerhalb von 12 Monaten reversibel ist und welche Faktoren mit der Reversibilität assoziiert sind.

In die monozentrische Studie eingeschlossen wurden nach Überweisung aus der Primär- oder Sekundärarztversorgung zwischen 2008 und 2020 insgesamt 451 Anti-CCP-positiv Personen ≥ 18 Jahre mit einem neuen unspezifischen muskuloskelettalen Symptom aber ohne klinische Synovitis. Alle Teilnehmer durchliefen eine Baseline-Visite mit klinischer Untersuchung, Bluttests, Patientenfragebögen und einem muskuloskelettalen Ultraschall (US)-Scan (Hand-, MCP-, PIP- und MTP-Gelenke) und danach Follow-up-Visiten alle 3 Monate im ersten Jahr mit einem erneuten US-Scan alle 12 Monate. Für die Analyse ausgewählt wurden jene 122 (27 %) Teilnehmer mit subklinischer Synovitis (Grauwertskala ≥ 1 und Power Doppler ≥ 1) in mindestens einem Ge-

lenk zu Baseline; von diesen lagen zu 90 (74 %) 12-Monates-Daten vor (im Mittel 54,1 Jahre, 70 % Frauen). Positive prognostische Faktoren wurden in einer univariaten Analyse ermittelt und dann mit Hilfe von Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven die optimalen Cut-off-Werte für signifikante Variablen etabliert. Abschließend wurde mittels Poisson-Regression das beste Prädiktionsmodell identifiziert und auf Störfaktoren adjustiert.

Die subklinische Synovitis verschwand bei 43 (48 %) der Teilnehmer und persistierte bei 47 (52 %), davon entwickelten 27 (57 %) eine solche binnen 12 Monaten. In der multivariaten Analyse waren niedrige Anti-CCP-Titer (relatives Risiko, RR 1,52; 95% KI 1,04-2,22), RF-Negativität

(RR 1,54; 95% KI 0,92-2,58), subklinische Synovitis in nur einem Gelenk (RR 1,62; 95% KI 1,04-2,50) und ESR ≤ 15 mm/h (RR 1,82; 95% KI 1,15-2,87) Prädiktoren bzw. positive prognostische Faktoren für eine Resolution der subklinischen Synovitis binnen 12 Monaten. Die ROC-Kurve zeigte eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,84 (95% KI 0,76-0,92; $p < 0,0001$). Zu einer Resolution kam es bei allen sieben Teilnehmern mit allen vier positiven Faktoren. Somit kam es bei fast der Hälfte der Anti-CCP-positiven Probanden zur Resolution der subklinischen Synovitis binnen 12 Monaten, die damit assoziierten Faktoren könnten gute Anhaltspunkte für das Risiko einer RA bieten. ○

Quelle: *Lancet Rheumatol* 2024; 6(2): e72-e80

Metabolisches Syndrom mit erhöhtem Risiko verbunden

Im Zusammenhang von RA und kardiovaskulärem (CV) Risiko kommt einem unweigerlich das Lipidparadoxon in den Sinn, wonach bei RA-Patienten niedrigere Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterin-Spiegel mit einem erhöhten CV-Risiko verbunden sind. Umgekehrt scheint aber ein metabolisches Syndrom inklusive erhöhten Lipidwerten das Risiko für eine RA zu steigern, wie chinesische Experten um Yingying Mao, Hangzhou, in einer großen prospektiven Kohortenstudie feststellten.

Insgesamt 369.065 Personen aus der UK Biobank wurden in die Studie eingeschlossen. Für die Abschätzung der Assoziationen zwischen metabolischem Syndrom (MetS) und dessen einzelnen Komponenten mit dem Risiko für RA wurden multivariate Cox-proportionale Hazard-Regressionsmodelle angewendet. Um die Rolle eines erhöhten CRP in der Assoziation von MetS und RA zu erfassen, wurde eine Mediationsanalyse durchgeführt.

Während einer medianen Follow-up-Dauer von 12,04 Jahren wurden 4.901

inzidente RA-Fälle dokumentiert. Sowohl ein MetS (Hazard Ratio, HR 1,22; 95% KI 1,14-1,30) als auch vier von dessen fünf Komponenten (erhöhter Taillenumfang [HR 1,21; 95% KI 1,12-1,32], erhöhter Triglycerid-Spiegel [HR 1,12; 95% KI 1,05-1,19], reduzierter HDL-Cholesterin-Spiegel [HR 1,31; 95% KI 1,23-1,39] und Hyperglykämie [HR 1,15; 95% KI 1,05-1,25]) waren mit einem erhöhten RA-Risiko assoziiert. Zusätzlich erhöhte sich das Risiko für eine RA, je mehr einzelne MetS-Komponenten diagnostiziert wurden mit dem höchsten Risiko bei jenen Teilnehmern mit allen fünf Komponenten

(inklusive Adipositas). Die Mediationsanalyse ergab, dass das CRP für 9,27 % des Gesamteffekts der Assoziation von MetS und RA verantwortlich sein könnte.

Die Ergebnisse zeigen eine „positive“ Assoziation zwischen MetS und vier von dessen Einzelkomponenten (außer Adipositas) und dem Risiko für eine RA, was die Bedeutung eines Management dieser CV-Risikofaktoren auch für die Prävention einer RA unterstreicht. ○

Quelle: *J Rheumatol* 2024; 51(4): 360-367

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Auf der Suche nach Biomarkern für kardiovaskuläre Ereignisse

Kardiovaskuläre Komorbiditäten und Outcomes sind (nicht nur) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) von höchster Bedeutung, das kardiovaskuläre (CV) Risiko wird aber durch traditionelle prädiktive Faktoren wie Alter, Cholesterin oder Rauchen nur unzureichend abgebildet und somit unterschätzt. In einer subsequenten Analyse der TARGET-Studie suchten US-amerikanische Experten um Daniel H. Solomon, Boston, nach Biomarkern für das CV-Risiko von RA-Patienten.

In der TARGET-Studie mit 115 Patienten mit aktiver RA trotz Methotrexat (MTX) wurde nachgewiesen, dass zwei verschiedene Therapiestrategien, die Hinzunahme eines TNF α -Inhibitors oder von Sulfasalazin und Hydroxychloroquin (Triple-Therapie) für 24 Wochen, zu einer Verbesserung der vaskulären Entzündung im FDG-PET/CT führte, ohne dass sich eine Überlegenheit einer der Therapien zeigte. Eine Subanalyse, in die 109 der Teilnehmer (median 58 Jahre, Krankheitsdauer 1,4 Jahre, 82 % Frauen) eingingen, beinhaltete nun die Auswertung von 24 vorab identifizierten Biomarker-

Kandidaten, die zu Baseline und Woche 24 (Plasma-EDTA) bestimmt und in Relation zur Veränderung der arteriellen Entzündung gesetzt wurden. Dabei wurden Modelle getestet, die nur die Biomarker, nur klinische Variable, oder beide in Kombination umfassten.

Es zeigte sich, dass die Baseline-Werte von Serum-Amyloid A (SAA), CRP, dem löslichen TNF-Rezeptor 1, Adiponectin, YKL-40 und Osteoprotegerin mit signifikanten Veränderungen der arteriellen Inflammation in den FDG-PET/CT-Scans nach 24 Wochen Therapie assoziiert wa-

ren. Wurden diese selektierten Biomarker mit klinischen Variablen kombiniert, verbesserte sich die Korrelation weiter von einem adjustierten R²-Wert von 0,20 auf 0,33 (Likelihood Ratio p=0,0005).

Im Rahmen der Studie konnten somit einige vielversprechende Biomarker identifiziert werden, deren potenzieller Nutzen in der Prädiktion von CV-Outcomes in einer externen Validationskohorte geprüft werden soll. ○

Quelle: *J Am Heart Assoc* 2024; 13(5): e032095

Risikofaktor für interstitielle Lungenerkrankung identifiziert

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gibt es mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD), auch eine Assoziation mit Matrix-Metalloproteinasen (MMP) wurde bereits mehrfach beschrieben. Die von Bryant R. England, Omaha (USA), und Kollegen publizierten Daten einer multizentrischen, prospektiven Kohorte von US-Veteranen mit RA verstärken nun den Verdacht, dass erhöhte Plasma-MMP-Konzentrationen mit der Prävalenz und Inzidenz einer ILD bei RA assoziiert sind.

Auf Basis dieser Kohorte wurden eine Querschnittsstudie zur prävalenten ILD und eine Kohortenstudie zur inzidenten ILD durchgeführt. ILD-Diagnosen wurden validiert anhand des Reviews von Krankenakten und Thorax-HRCTs und/oder Pathologieberichten. MMP-1, -3, -7 und -9-Konzentrationen wurden in Plasmaproben bestimmt, standardisiert und in Quartilen kategorisiert.

Die Assoziationen von MMPs mit RA-ILD wurden erfasst mit logistischen (Prävalenz) und Cox-Regressionsmodellen (Inzidenz), adjustiert auf RA-ILD-Risikofaktoren. Von 2.312 Teilnehmern (88,9 % Männer, im Mittel 63,8 Jahre) hatten 96

eine prävalente ILD. Eine inzidente ILD entwickelte sich bei 130 Teilnehmern über ein Follow-up von 17.378 Person Jahren (PJ) (krude Inzidenzrate 7,5/1.000 PJ). Bei den Patienten in der höchsten Quartile von MMP-7-Konzentrationen zeigte sich ein fast 4-facher Anstieg des Risikos für eine prävalente ILD (adj. Odds Ratio, OR 3,78; 95% KI 1,86-7,65) und über 2-fach höheres Risiko für eine inzidente ILD (adj. Hazard Ratio, HR 2,33; 95% KI 1,35-4,02). Höhere MMP-9-Konzentrationen waren ebenfalls mit prävalenter und inzidenter ILD assoziiert, sowie (bei prävalenter ILD) negativ korreliert mit der forcierten Vitalkapazität (r=-0,30; p=0,005).

Im Ergebnis waren MMP-7 und MMP-9 in dieser großen RA-Kohorte adjustiert auf andere RA-ILD-Risikofaktoren stark mit einer sowohl prävalenten als auch inzidenten ILD assoziiert.

Diese Befunde unterstützen eine potenzielle pathogene Rolle von MMPs bei RA-ILD sowie, dass deren Messung künftig bei einer RA-ILD-Risikostratifizierung hilfreich sein könnte – von einer Anwendung in der Praxis (es gibt noch weitere Biomarker-Kandidaten) ist man aber noch weit entfernt. ○

Quelle: *Arthritis Rheumatol* 2024; doi: 10.1002/art.42812

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Mikrobiom prädiktiv für das Therapieansprechen

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) führen DMARDs zu Veränderungen des Darmmikrobioms, die für die Prädiktion des Therapieansprechens Hinweise liefern könnten. Dies ergab eine von Nathan P. Danckert, London (Großbritannien), und Kollegen publizierte multizentrische, longitudinale Beobachtungsstudie.

Bekanntlich spielt das Darmmikrobiom eine wichtige Rolle im Prodromalstadium der RA sowie im frühen Krankheitsverlauf, in denen vor allem ein gehäuftes Auftreten diverser *Prevotella*-Subspezies beschrieben wurde. Nachdem es bislang an größeren Studien zur potenziellen Beeinflussung des klinischen Therapieansprechens durch das Mikrobiom mangelte, wurde nun bei 144 neu mit RA diagnostizierten, zuvor noch DMARD-naiven Patienten, bei denen erstmals eine solche Therapie aufgenommen werden sollte, das Mikrobiom aus Stuhl- und Speichelproben (je n=365) mittels

Schrotschuss-Sequenzierung untersucht. Klinische Daten und Proben wurden zu Therapiebeginn, sowie nach 6 (n=117) und 12 Wochen (n=97) DMARD-Therapie gesammelt und untersucht, ob es zu einem minimal klinisch relevanten Ansprechen gekommen war.

In den Stuhlproben zeigte sich bei jenen Patienten mit einer minimal klinisch bedeutsamen Verbesserung unter csDMARDs ein Rückgang von 26 Bakterien, dabei handelte sich nach 6 Wochen primär um *Prevotella*- und nach 12 Wochen um *Streptococcus*-Subspezies.

Ferner war das Mikrobiom von DMARD-naiven Patienten zu Baseline prädiktiv für das spätere Therapieansprechen. Laut den Autoren scheinen DMARDs ein gestörtes Mikrobiom wieder in einen eubiotischen Zustand zu versetzen. Mikrobiom-Analysen könnten künftig genutzt werden, um das Ansprechen auf DMARDs zu präzisieren und bei zu erwartender schlechter Response frühzeitig auf bDMARDs bzw. tsDMARDs auszuweichen bzw. zu eskalieren. ○

Quelle: *Rheumatology* 2024;
doi: 10.1093/rheumatology/keae045

Auch unter Biologika und JAK-Inhibitoren oft noch Steroide an Bord

Generell sollte es das Ziel sein, bei Patienten mit RA durch eine konsequente Therapie mit csDMARDs, Biologika und Januskinase (JAK)-Inhibitoren den Einsatz von Glukokortikoiden (GK) obsolet zu machen – zumindest jenseits des temporären Kupierens von Schüben oder zu Beginn der Behandlung. Italienische Rheumatologen um Andrea Doria, Pavia, untersuchten jetzt in einer prospektiven Kohortenstudie die Effektivität und Sicherheit von Low-Dose-GK (<5 mg/Tag) bei mit bDMARDs oder JAK-Inhibitoren behandelten RA-Patienten.

In die Studie eingeschlossen wurden 229 RA-Patienten (68 % erhielten niedrig dosierte, 32 % keine GK), bei denen zwischen 2015 und 2020 ein bDMARD oder JAK-Inhibitor initiiert wurde und die alle 6 Monate über insgesamt 3 Jahre nachverfolgt wurden. Die Assoziation zwischen Exposition auf Low-Dose-GK und Krankheitsaktivität wurde durch multivariate logistische Regressions- und Varianzanalysen (ANOVA) mit wiederholten Messungen untersucht, ebenso der Einfluss von Low-Dose-GK auf die Sicherheit.

Nach dreijähriger b/tsDMARD-Therapie hatten 32 % der Patienten Low-Dose-GK nie abgesetzt, 20 % diese intermittie-

rend eingenommen, 23 % sie komplett abgesetzt und 25 % sie niemals eingenommen. Ein interessanter Befund war, dass die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der bDMARD/JAK-Inhibitor-Initiierung der einzige modifizierbare Prädiktor für das Absetzen von Low-Dose-GK war (Odds Ratio, OR 1,1, 95% KI 1,03–1,14 für jedes eine Jahr weniger; p=0,001).

Eine signifikante Assoziation bestand zwischen einer andauernden Einnahme von Low-Dose-GK und einer persistierenden moderaten Krankheitsaktivität. Auch war die Einnahme von GK <5 mg/Tag in dieser Kohorte mit einem erhöhten Risiko für Hypertonie (20 vs. 11 %) und Myokardinfarkt (2,3 vs. 0 %) verknüpft.

Als Fazit bleibt somit festzuhalten, dass ein substanzieller Anteil von langfristig über 3 Jahre mit b/tsDMARDs behandelten RA-Patienten dennoch auf Low-Dose-GK verbleiben, ohne dass sich dadurch signifikant die Krankheitskontrolle verbessert – im Gegenteil scheint die kardiovaskuläre Morbidität gesteigert zu werden. Mitunter müssten b/tsDMARDs wohl früher eingesetzt werden, oder bei unzureichender Krankheitskontrolle die Therapie eskaliert bzw. diese konsequenter gewechselt werden. ○

Quelle: *Rheumatology* 2024;
doi: 10.1093/rheumatology/keae077

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Langfristige Krankheitskontrolle trotz Therapiereduktion

In der randomisierten, kontrollierten DRESS-Studie war bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) zunächst über 18 Monate und dann in einer sich anschließenden 3-jährigen Extension die Effektivität und Sicherheit einer an der Krankheitsaktivität orientierten Dosisoptimierung bzw. -reduktion von TNF α -Inhibitoren geprüft worden. Über die Ergebnisse eines 10-Jahres-Follow-ups jener Teilnehmer, die die beiden ersten Studienphasen abgeschlossen hatten, berichteten nun niederländische Rheumatologen um Céleste J. T. van der Togt, Nijmegen.

Nach der randomisierten Phase (Monat 0–18) qualifizierten sich alle Teilnehmer für die Krankheitsaktivität-geleitete Dosisoptimierung bzw. -reduktion. Wichtigste Endpunkte waren der mittlere, über die Zeit gewichtete DAS28-CRP, der Einsatz von b/tsDMARDs pro Jahr als Anteil der täglichen Dosis, der Anteil von Patienten, bei denen ein Absetzen möglich war, die Dauerhaftigkeit und Effektivität subsequenter Versuche einer Dosisreduktion sowie die radiografische Progression zwischen Jahr 3 und 10 nach dem Sharp-van der Heijde (SvdH)-Score.

Insgesamt 170 RA-Patienten wurden eingeschlossen, von denen 127 das 10-jäh-

rige Follow-up abschlossen. Die mittlere Krankheitsaktivität blieb niedrig (DAS28-CRP 2,13; 95% KI 2,10-2,16), während die b/tsDMARD-Dosis von initial 97 % zu Baseline (95% KI 96-99%, n=170) auf 56 % in Jahr 10 zurückging (95% KI 49-63 %, n=127).

119 von 161 Teilnehmern (74 %) mit Optimierungsversuch erreichten ein Absetzen über eine mediane Dauer von 7 Monaten (IQR 3-33 Monate), 25 mussten nicht erneut eine b/tsDMARD-Therapie starten (21 %; 95% KI 14-29 %). Die mittlere Dosisreduktion nach Dosisoptimierung betrug beim ersten Versuch 48 % (n=159) und 33 % für den nachfolgenden

Versuch (n=86). 48 % (41/86) der Patienten hatten eine die minimal detektierbare Veränderung überschreitende radiografische Progression im SvdH-Score (5,7 Einheiten), die mit der Krankheitsaktivität, nicht aber dem Einsatz von b/tsDMARDs assoziiert war.

Somit ist eine langfristige, an der Krankheitsaktivität orientierte Dosisoptimierung von TNF α -Inhibitoren einschließlich deren Absetzen und Versuchen der Dosisreduktion sicher und effektiv durchführbar. ○

Quelle: *Rheumatology* 2024;
doi: 10.1093/rheumatology/keae103

Im Fokus: RA-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen

Japanische Experten um Yoshihiko Hoshida, Osaka, untersuchten in einer großen multizentrischen Studie, ob und inwieweit neuere zielgerichtete Therapien die klinisch-pathologischen Eigenschaften lymphoproliferativer Erkrankungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA-LPD) beeinflusst haben.

In der an 48 Krankenhäusern in Japan durchgeführten Studie wurden dort zwischen 1999 und 2021 behandelte RA-Patienten charakterisiert, die eine LPD entwickelten.

Zum Einsatz kamen hierbei diverse statistische Verfahren, darunter logistische Regressionsanalysen und Cox-proportionale Hazard-Modelle. Eingeschlossen wurden insgesamt 752 Patienten mit RA-LPD sowie 770 mit sporadischen LPD – zwischen diesen zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der klinisch-pathologischen Merkmale. Eine histopathologische Analyse ergab eine hohe Frequenz LPD-assoziiierter immunsuppressiver Erkrankungen.

Zusätzlich wurden RA-LPD-Patienten auf Basis ihrer antirheumatischen Therapie evaluiert. In den Methotrexat (MTX) plus Tacrolimus (in Japan nicht üblich)- und MTX plus TNF α -Inhibitor-Gruppen zeigten sich gegenüber der MTX-Monotherapie-Gruppe unterschiedliche betroffene Lokalisationen (auch in der Häufigkeit) und histologische Subtypen. Überdies schienen MTX und TNF α -Inhibitoren synergistisch die Empfänglichkeit für eine Epstein-Barr-Virus-Infektion zu beeinflussen.

Im Hinblick auf den Einsatz antirheumatischer Therapien nach Beginn der LPD war eine Monotherapie mit Tocilizumab mit einer geringeren Häufigkeit von Re-

zidiven nach einer spontanen Regression im Vergleich zu anderen Wirkstoffen assoziiert.

Eine genauere Lektüre der Arbeit ist lohnenswert, aus praktischer Perspektive erscheint am interessantesten der Befund, dass die Interleukin (IL)-6-Rezeptorinhibition (hier mit Tocilizumab) nach der Entwicklung einer LPD bei RA-Patienten die Therapie der Wahl zu sein scheint (zumindest in Bezug auf die LPD selbst). ○

Quelle: *Arthritis Rheumatol* 2024;
doi: 10.1002/art.42809

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Postoperativ erhöhtes Schubrisiko nach JAK-Inhibitoren

Im Kontext von orthopädischen Eingriffen stellt sich bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) die Frage, wie es sich postoperativ mit dem Risiko von Komplikationen, insbesondere RA-Schüben oder einer verzögerten Wundheilung, nach der temporären Unterbrechung einer Therapie mit bDMARDs oder mit Januskinase (JAK)-Inhibitoren verhält. An einer Antwort versuchten sich japanische Experten um Jun-Ichi Fukushi, Fukuoka, und initiierten eine retrospektive Beobachtungsstudie.

In die Studie eingeschlossen wurden 62 RA-Patienten, die präoperativ JAK-Inhibitoren erhielten und einem orthopädischen chirurgischen Eingriff unterzogen wurden. Diese wurden mittels Propensity Score-Matching mit 62 RA-Patienten verglichen, die präoperativ auf einem bDMARD waren. Untersucht wurde einerseits die Anzahl unerwünschter Ereignisse (UE) unter bDMARDs und JAK-Inhibitoren und andererseits, inwieweit die Zeitdauer des Pausierens von JAK-Inhibitoren mit dem Auftreten größerer postoperativer UE, insbesondere hinsichtlich von Entzündungsschüben und einer verzögerten Wundheilung, assoziiert war.

Im Ergebnis zeigte sich eine höhere Inzidenz postoperativer Flares bei den mit JAK-Inhibitoren im Vergleich zu den mit bDMARDs behandelten RA-Patienten (29,0 vs. 12,1 %; $p=0,01$). Die Inzidenz postoperativer Komplikationen jenseits von RA-Schüben unterschied sich hingegen nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

Nicht unerwartet war in der mit JAK-Inhibitoren behandelten Gruppe eine längere perioperative Pausierung der Behandlung (≥ 11 Tage) mit einer signifikant höheren Inzidenz postoperativer Schübe assoziiert ($p=0,04$). Die Inzidenzen für eine verzögerte Wundheilung und In-

fektionen an der Operationsstelle waren hingegen nicht mit der Dauer der JAK-Inhibitor-Pausierung verknüpft.

Take home-Message dieser allerdings kleinen Studie ist somit, dass im Rahmen der Therapiepause vor/nach einem chirurgischen Eingriff bei JAK-Inhibitoren häufiger mit einem postoperativen RA-Schub als mit bDMARDs zu rechnen ist, dies vor allem bei längerer Pausierung (≥ 11 Tage). ○

Quelle: *Mod Rheumatol* 2023;
doi: 10.1093/mr/road114

Karpaltunnelsyndrom als relevante Begleiterkrankung

Zu den Hauptrisikofaktoren für ein Karpaltunnelsyndrom zählen unter anderem auch eine rheumatoide Arthritis oder andere Handgelenkarthritiden. Das Karpaltunnelsyndrom kann hier durchaus der Erstbefund sein. Die klinischen Charakteristika von Patienten, die sich bei der RA-Initialdiagnose zugleich mit einem Karpaltunnelsyndrom präsentieren, evaluierten jetzt japanische Rheumatologen um Keita Nagira, Tottori.

In der monozentrischen Studie wurden bei zwischen 2012 und 2021 neu mit einer RA diagnostizierten Patienten demografische und Labordaten, die 2010er ACR/EULAR-Klassifikationskriterien und Dauer von der initialen Vorstellung bis zur RA-Diagnose gemäß dem gleichzeitigen Vorliegen oder Nicht-Vorliegen eines Karpaltunnelsyndroms verglichen. Eingeschlossen wurden 235 Patienten (67 % Frauen), von denen 11 (4,7 %) sich bei der Erstdiagnose der RA mit einem Karpaltunnelsyndrom präsentierten.

Die Gruppe der Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen einer RA und eines Karpaltunnelsyndrom zeichnete sich durch ein signifikant höheres Alter gegenüber der

Gruppe mit alleiniger RA aus ($p=0,033$). Kennzeichnend war zudem, dass in der RA plus Karpaltunnelsyndrom-Gruppe durchweg Frauen betroffen waren, alle Patientinnen ACPA-negativ waren und die Zeit bis zur RA-Diagnose länger war als in der Gruppe ohne begleitendes Karpaltunnelsyndrom. Ferner fand sich bei allen RA plus Karpaltunnelsyndrom-Patientinnen im Power Doppler-Ultraschall ein positives Signal für eine Tenosynovitis im Karpaltunnel – ein Befund, der sich üblicherweise bei einem idiopathischen Karpaltunnelsyndrom nicht (oder nur selten) zeigt.

Im Ergebnis zeichnen sich Patienten mit begleitendem Karpaltunnelsyndrom bei

der initialen RA-Diagnose somit durch höheres Alter, weibliches Geschlecht und ACPA-Negativität aus.

Die praktische Schlussfolgerung der Autoren ist, dass vor allem (ältere) Patientinnen mit Karpaltunnelsyndrom-Symptomen zur möglichen Frühdiagnose einer RA einer Ultraschall-Untersuchung unterzogen werden sollten. ○

Quelle: *Mod Rheumatol* 2024;
doi: 10.1093/mr/road116

AXIALE SPONDYLOARTHRITIS

Diagnostische Unsicherheit auch nach zwei Jahren möglich

Eine niederländische Arbeitsgruppe um Mary Lucy Marques, Leiden, untersuchte die Prävalenz einer axialen Spondyloarthritis (axSpA) und den diagnostischen Status im zeitlichen Verlauf bei Personen mit seit ≥ 3 Monaten, aber ≤ 2 Jahren bestehenden chronischen Rückenschmerzen. Im Rahmen der europäischen SPACE-Kohorte wurde insbesondere der Nutzen wiederholter Beurteilungen von SpA-Merkmalen einschließlich der MRT über zwei Jahre bei Verdacht auf eine frühe axSpA bewertet.

Insgesamt wurden 552 Patienten mit Überweisung zu Rheumatologen eingeschlossen. Das diagnostische Work-up mit wiederholten Messungen beinhaltete klinische SpA-Merkmale, Akute-Phase-Reaktanten, HLA-B27, Röntgenaufnahmen und MRT-Scans (Wirbelsäule, Sakroiliakalgelenke). Eine definitive axSpA wurde bei 175 (32 %) Patienten zu Baseline und bei 165 (30 %) nach 2 Jahren festgestellt. Von den 175 Patienten mit definitiver axSpA zu Baseline behielten 133 (76 %) die Diagnose bei, und nur 11 (6 %) wechselten zu keiner axSpA nach 2 Jahren. Die Diagnose änderte sich über 2 Jahre bei 32 Patienten zu definitiver axSpA (5 davon mit der definitiven Diagnose „keine ax-

SpA“ zu Baseline); im Durchschnitt waren bereits 3-4 SpA-Merkmale zu Baseline vorhanden und 1 neues SpA-Merkmal entwickelte sich über 2 Jahre, wobei ein Ansprechen auf NSAR (9/24 Patienten) und MRT-Sakroiliitis (8/24 Patienten) im Laufe der Zeit am häufigsten auftraten. Von den 8 Patienten mit neuer MRT-Sakroiliitis über die Zeit waren 7 (88 %) HLA-B27+ und 5 (63 %) männlich.

Fazit: Die Diagnose einer axSpA kann in solch einem Kollektiv bei gut einem Drittel der Patienten sicher gestellt werden, in immerhin 5-30 % der Fälle kann aber auch nach zwei Jahren noch eine diagnostische Unsicherheit persistieren. Die

Ausbeute von wiederholten Beurteilungen von SpA-Merkmalen bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz, bei denen eine axSpA vermutet wurde, war für die Zunahme neuer definitiver axSpA-Diagnosen nach zwei Jahren eher bescheiden.

Der Nutzen wiederholter MRT-Untersuchungen in Bezug auf die diagnostische Ausbeute war ebenfalls gering, kann aber bei männlichen HLA-B27+-Patienten durchaus in Betracht gezogen werden. ○

Quelle: *Ann Rheum Dis* 2024; doi:10.1136/ard-2023-224959

Neue Daten zum Übergang ins radiografische Stadium

Auch wenn binnen 2-10 Jahren nur ein eher geringer Teil der Patienten mit einer nicht-radiografischen axialen Spondyloarthritis (nr-axSpA) tatsächlich in das Stadium einer radiografischen axSpA (r-axSpA) übergeht, fehlt es noch an Daten aus der ärztlichen Routine. Im Rahmen der prospektiven Beobachtungsstudie PROOF untersuchte jetzt ein internationales Team um Denis Poddubnyy, Berlin, wie viele Patienten mit der Erstdiagnose einer nr-axSpA (≤ 1 Jahr) gemäß den ASAS-Klassifikationskriterien innerhalb von 5 Jahren eine Progression zur r-axSpA aufweisen.

In der in 29 Ländern durchgeführten Studie mit 1.612 klassifizierten axSpA-Patienten (von insgesamt 2.165; 74 % aus rheumatologischen Praxen, davon 1.050 (65 %) mit r-axSpA und 562 (35 %) mit nr-axSpA, wurden die Baseline- und Follow-up-Röntgenaufnahmen der Sakroiliakalgelenke (SIG) zentral von drei Readern ausgewertet (gemäß dem Gradiers-System der modifizierten New York-Kriterien für initial als nr-axSpA klassifizierte Patienten).

Die radiografische Progression von nr-axSpA zu r-axSpA wurde mittels Kaplan-Meier- und Cox-proportionalen Regressionsanalysen untersucht.

Von 246 Patienten mit nr-axSpA (mittlere Symptombdauer 4,4 Jahre) mit mindestens einer Follow-up-Röntgenuntersuchung der SIG wurde im Verlauf von 5 Jahren eine Progression zur r-axSpA bei einer beliebigen Follow-up-Visite bei 40 Patienten (16 %) dokumentiert. Die mittlere Zeit bis zur radiografischen Progression betrug 2,4 Jahre (mit einer Spanne von 0,9 bis 5,1 Jahren). Die Progression zur r-axSpA war in einer multivariaten Analyse assoziiert mit männlichem Geschlecht (Hazard Ratio, HR 3,16; 95% KI 1,22-8,17) sowie der Erfüllung des Bildgebungsarms der ASAS-Klassifikationskriterien (HR 6,64; 95% KI 1,37-32,25) und einem guten Ansprechen auf NSAR (HR

4,66; 95% KI 1,23-17,71), nicht hingegen mit dem ASDAS-CRP. In einem weiteren Modell, das aber aufgrund zu geringer Fallzahlen verworfen wurde, war auch eine aktive Entzündung der SIG im MRT ein Faktor (mit HRs von 4,53 bis 4,70). Im Ergebnis kam es somit etwa bei einem Sechstel der kürzlich mit einer nr-axSpA diagnostizierten Patienten zu einer Progression zur r-axSpA, wichtige Prädiktoren konnten mit u. a. männlichem Geschlecht und NSAR-Ansprechen identifiziert werden. ○

Quelle: *ACR Open Rheumatol* 2024; 6(2): 103-110

AXIALE SPONDYLARTHROSIS

Tägliche physikalische Therapie mit guten Effekten

Patienten mit axialer Spondylarthritis (axSpA) leiden oft unter einer eingeschränkten Funktion und Mobilität. Deutsche Rheumatologen um David Kiefer, Bochum/Hattingen, untersuchten in einer monozentrischen, interventionellen Beobachtungsstudie eine für axSpA-Patienten designte standardisierte, 2-wöchige, stationäre multimodale rheumatologische Komplexbehandlung (MRKB), wobei die potenziellen Effekte auf die Wirbelsäulenbeweglichkeit und Geschwindigkeit der Bewegungsdurchführung (range of motion, RoM, bzw. range of kinematics, RoK) mit dem Epionics SPINE (ES)-Gerät automatisiert mithilfe elektronischer Sensoren objektiviert wurden.

In die Studie wurden 80 konsekutive axSpA-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und eingeschränkter körperlicher Funktion eingeschlossen, um einer MRKB unterzogen zu werden.

Vor und nach der Intervention erfasst wurden der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI; initial im Mittel $5,5 \pm 1,5$), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI; $5,6 \pm 2,0$), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI; $4,2 \pm 1,8$), Ankylosing Spondylitis Physical Performance Index (ASPI; $37,3 \pm 18,1$), Short Physical Perfor-

mance Battery (SPPB; $13,8 \pm 1,8$) und ES-Messungen.

Nach Abschluss der 2-wöchigen stationären MRKB zeigten sich signifikante, klinisch relevante Verbesserungen im BASFI, BASMI und allen anderen Indizes ($p < 0,001$) sowie auch bei den ES-Messungen von RoK (alle $p < 0,003$) und RoM (alle $p < 0,04$), während in Bezug auf Streckung und Beugung (RoM) noch ein positiver Trend erkennbar war. Keine signifikanten Auswirkungen hatte die MRKB auf Veränderungen in der medikamentösen Therapie (alle $p > 0,05$).

Das 2-wöchige akutstationäre Versorgungskonzept der MRKB war somit mit definitiven Verbesserungen der Funktion und Mobilität assoziiert. Wichtig ist, dass die Effekte der umfangreichen physikalischen Therapie auf die Wirbelsäulenbeweglichkeit objektiv mit dem ES-Tool bestätigt wurde. Erstmals wurde dadurch gezeigt, dass sich auch die Bewegungsgeschwindigkeit durch diese Intervention signifikant verbessern lässt. ○

Quelle: *Ther Adv Musculoskel Dis* 2024; 16: 1759720X231224212

Kardiovaskuläres Risiko durch Langzeitanwendung von NSAR wohl nicht erhöht

Zu den unerwünschten Wirkungen von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) zählen neben gastrointestinalen und renalen Komplikationen auch ein potenziell erhöhtes Risiko von kardiovaskulären (CV) Ereignissen. Diese Problematik könnte sich vor allem bei Patienten mit röntgenologischer (r-)axSpA, bei denen NSAR oft auch über längere Zeiträume eingesetzt werden, negativ bemerkbar machen. Südkoreanische Experten um Ji-Won Kim, Daegu, analysierte jetzt auf Basis der Daten einer landesweiten, populationsbasierten Kohortenstudie das CV-Risiko von r-axSpA-Patienten mit Langzeitanwendung von NSAR.

In der Auswertung der Korean National Health Insurance Database, in die Daten von zwischen 2010 und 2018 neu diagnostizierten r-axSpA-Patienten ≥ 18 Jahre eingingen, lag das Hauptaugenmerk auf CV-Erkrankungen, wobei sich der primäre Endpunkt aus ischämischer Herzerkrankung, Schlaganfall und Herzinsuffizienz zusammensetzte. Eine langfristige NSAR-Nutzung wurde definiert als Einnahme über mehr als 365 kumulative Tagesdosen. Das CV-Outcome wurde im Verhältnis 1:3 zwischen einer r-axSpA- und gemäß Alter, Geschlecht und Indexjahr ausgewählten Nicht-r-axSpA-

Population verglichen. Im Ergebnis traten unter 19.775 r-axSpA-Patienten und 59.325 Kontrollpersonen ohne r-axSpA 1.663 bzw. 4.308 neue Fälle von CV-Erkrankungen auf, was einer Inzidenz von 16,9 bzw. 13,8 pro 1.000 Personenjahre (PJ) entspricht. Bei Kontrollen ohne r-axSpA führte die langfristige Nutzung von NSAR zu einem erhöhten Risiko für CV-Erkrankungen (adjustierte Hazard Ratio [aHR] 1,64; 95% KI 1,48-1,82). Im Gegensatz dazu erhöhte die langfristige Einnahme von NSAR bei r-axSpA-Patienten nicht das Risiko für CV-Erkrankungen (aHR 1,06; 95% KI 0,94-1,20; adjustiert für

Alter, Geschlecht, sozioökonomischem Status, BMI, Raucherstatus, Hypertonie, Typ-2-Diabetes, Hyperlipidämie und die Verordnung von TNF α -Inhibitoren).

Diese Daten bestätigen, dass NSAR bei r-axSpA-Patienten – im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung – eher keinen negativen Effekt bezogen auf die CV-Ereignisse und die Mortalität ausüben, vermutlich weil hier deren antiinflammatorische Wirkung zum Tragen kommt. ○

Quelle: *Rheumatology* 2024; doi: 10.1093/rheumatology/kead684

AXIALE SPONDYLOARTHRITIS

Risiko für anteriore Uveitis unter Biologika im Vergleich

Bei Patienten mit radiografischer axialer Spondyloarthritis (r-axSpA) besteht ein erhöhtes Uveitisrisiko. Im Rahmen einer nationalen retrospektiven Kohortenstudie verglichen südkoreanische Experten um Min-Chan Park, Seoul, in einem großen r-axSpA-Kollektiv das Risiko für eine inzidente und rekurrende akute anteriore Uveitis (AAU) bei Behandlung mit einem Spektrum unterschiedlicher bDMARDs.

In die Studie wurden auf Basis nationaler Krankenversicherungsdaten 34.621 Patienten mit r-axSpA ohne AAU in der Anamnese, diese wurden von 2010 bis 2021 nachverfolgt. Der Vergleich des Risikos für eine inzidente und rekurrende AAU unter verschiedenen bDMARDs erfolgte mit multivariaten Zeit-abhängigen Cox- und Zählprozess-Modellen. Die adjustierten Hazard Ratios (aHRs) und 95% Konfidenzintervalle (KIs) für inzidente AAU betragen (kein bDMARD als Referenz) für Adalimumab 0,674 (0,581-0,891), Etanercept 1,760 (1,540-2,012), Golimumab 0,771 (0,620-0,959), Infliximab 0,891 (0,741-1,071) und Secukinumab 1,324 (0,794-2,209). Im Vergleich zur

Adalimumab-Exposition zeigte sich somit unter Etanercept (aHR 2,553 [2,114-3,083]), Infliximab (aHR 1,303 [1,039-1,634]) und Secukinumab (aHR 2,173 [1,273-3,710]) ein höheres Risiko für eine inzidente AAU. Die aHRs und 95% KIs für eine rekurrende AAU (kein bDMARDs als Referenz) betragen für Adalimumab 0,798 (0,659-0,968), Etanercept 1,416 (1,185-1,693), Golimumab 0,874 (0,645-1,185), Infliximab 0,926 (0,729-1,177) und Secukinumab 1,257 (0,670-2,359).

Im Vergleich zu Adalimumab war nur die Exposition auf Etanercept (aHR 1,793 [1,403-2,292]) mit einem erhöhten Risiko für eine rekurrende AAU assoziiert.

Im Hinblick auf die Primärprävention von AAU schnitten somit Adalimumab und Golimumab am besten ab, gefolgt von Infliximab, etwa schlechter schnitt Secukinumab ab. Das unter Etanercept höhere Risiko bestätigte sich und betraf auch die AAU-Sekundärprävention. Auch in der Prävention einer rekurrenden AAU ist Adalimumab am günstigsten, zwischen den weiteren TNFa-Inhibitoren (Golimumab, Infliximab) und Secukinumab als hier einzigem ausgewerteten Interleukin-17A-Inhibitor gab es hier nur geringe Unterschiede. ○

Quelle: *Rheumatology* 2024; doi: 10.1093/rheumatology/keae003

PSORIASIS-ARTHRITIS

Zwei wichtige Risikofaktoren für Uveitis identifiziert

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis (PsA) ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Uveitis zu rechnen. Auf Basis der Daten einer großen Krankenkasse untersuchten israelische Experten um Nizar Hijazi, Haifa, mittels einer retrospektiven gematchten Kohortenstudie die Häufigkeit einer Uveitis bei PsA-Patienten in der Ära der Biologika und versuchten, damit assoziierten Risikofaktoren auf den Grund zu gehen.

In die Studie wurden zwischen 2005 und 2020 6.147 neu diagnostizierte PsA-Patienten >18 Jahre eingeschlossen und mit 23.999 randomisiert selektierten, auf das Indexdatum der PsA-Diagnose, Alter, Geschlecht und Ethnizität gematchten Kontrollen verglichen, um die Assoziation zwischen PsA und Uveitis zu evaluieren. Des Weiteren erfolgte eine Analyse innerhalb der PsA-Gruppe, um in einer gematchten retrospektiven Kohortenstudie und genesteten Fall-Kontroll-Studie Risikofaktoren für eine Uveitis zu identifizieren. Im Ergebnis wurde eine Uveitis bei 107 Patienten der PsA-Gruppe (1,7 %) im Vergleich zu 187 (0,8 %) Probanden

der Kontrollgruppe diagnostiziert (adjustierte Hazard Ratio, HR 2,38, 95% KI 1,80-3,15; $p < 0,005$); ähnlich war das Verhältnis, wenn nur Patienten ohne Uveitis in der Anamnese berücksichtigt wurden. Eine Uveitis entwickelten häufiger Frauen (2,1 vs. 1,3 %, HR 1,61; $p < 0,05$), sie war in allen Fällen akut. Eine anteriore Uveitis wurde in 41,1 % der Fälle dokumentiert, zu 64,5 % unilateral und zu 9,3 % bilateral. In der PsA-Gruppe waren bei Anwendung des genesteten Fall-Kontroll-Ansatzes nur eine frühe Uveitis (adjustierte Odds Ratio, OR 136,4, 95% KI 27,38-679,88; $p < 0,005$) und Therapie mit Etanercept (adj. OR 2,57, 95% KI 1,45-4,57; $p = 0,001$)

unabhängig mit Uveitis assoziiert. Nur ein PsA-Patient mit Uveitis bedurfte einer systemischen Therapie mit oralem Prednison, ansonsten reichten topische Glukokortikoide aus.

Insgesamt bestätigt sich, dass eine PsA ein wichtiger Risikofaktor für Uveitis ist mit früherer Uveitis und Etanercept als Treibern. Bei mit Biologika behandelten PsA-Patienten scheint eine topische Therapie der Uveitis in den meisten Fällen auszureichend zu sein. ○

Quelle: *Clin Rheumatol* 2024; 43(3): 1053-1061

PSORIASIS-ARTHRITIS

Update der EULAR-Empfehlungen 2023 publiziert

Bereits auf dem vergangenen EULAR-Kongress in Mailand erstpräsentiert, publizierte nun eine internationale Task Force um Laure Gossec, Paris (Frankreich), das Update der EULAR-Empfehlungen für das Management der Psoriasis-Arthritis (PsA) mit pharmakologischen Therapien. Das 2023er-Update war dringlich, da seit der Vorversion aus 2019 mit den beiden Interleukin (IL)-23-Inhibitoren Guselkumab und Risankizumab, dem Januskinase (JAK)-1-Inhibitor Upadacitinib und zuletzt dem IL-17A/F-Inhibitor Bimekizumab neue Therapieoptionen zugelassen wurden, auch wurden seitdem strategisch relevante Studien veröffentlicht. An der Erstellung gemäß den EULAR SOPs mit Fokus auf muskuloskeletale Manifestationen waren 36 Task Force-Mitglieder (darunter 27 Rheumatologen) aus 19 Ländern (auch aus Australien, Japan, Kanada und den USA) beteiligt.

Ergebnis eines systematischen Literaturreviews waren nach der finalen Abstimmung sieben (statt zuvor sechs) „Overarching Principles“ und elf (statt zuvor zwölf) Empfehlungen, nur vier blieben unverändert, sieben sind neu oder wurden modifiziert. Nicht näher eingegangen sei auf die übergreifenden Prinzipien, da nur zwei der früheren sechs minimal in puncto Wording geändert wurden. Neu hinzugekommen ist (v. a. beeinflusst durch die Warnhinweise zu JAK-Inhibitoren) die Maßgabe, dass bei der Wahl der Therapie Sicherheitsaspekte bestimmter „mode of actions“ berücksichtigt werden sollten, um das Nutzen/Risiko-Profil zu optimieren.

Die neuen Empfehlungen im Überblick

Unverändert blieb Empfehlung 1), wonach die Therapie am Erreichen einer Remission oder alternativ niedrigen Krankheitsaktivität mit regelmäßiger Bestimmung der Krankheitsaktivität und Anpassung der Therapie ausgerichtet werden sollte („Treat-to-target“). Modifiziert wurde Empfehlung 2) mit einer relativen Abwertung von NSAR und Steroiden: NSAR können zur Linderung muskuloskelettaler Zeichen und Symptome eingesetzt werden, lokale Glukokortikoid (GK)-Injektionen (keine systemischen GK!) können als Zusatztherapie erwogen werden. Hintersinn: der frühere Einsatz von csDMARDs. Noch stärker erfolgt eine Ausrichtung auf den Phänotyp. Modifiziert wurde somit Empfehlung 3): Bei Patienten mit Polyarthritiden oder Mono/Oligoarthritiden mit negativen prognostischen Faktoren (z. B. strukturelle Schäden, erhöhtes CRP/ESR, Daktylitiden oder Nagelbeteiligung) soll rasch ein csDMARD initiiert werden, bei klinisch relevanter Hautbeteiligung wird dabei Methotrexat (MTX) präferiert.

Unverändert blieb Empfehlung 4), wonach bei unzureichendem Ansprechen auf ≥ 1 csDMARD ein bDMARD begonnen werden sollte. Aufgrund ähnlicher Ansprechraten in puncto Gelenke werden keine spezifischen bDMARDs präferiert (mit Verweis auf die H2H-Studien mit IL-17A-Inhibitoren vs. Adalimumab). Modifiziert wurde Empfehlung 5): Bei peripherer Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf ≥ 1 bDMARD, oder wenn ein bDMARD unangemessen ist, kann nach Berücksichtigung

von Sicherheitsaspekten ein JAK-Inhibitor erwogen werden. Unverändert blieben die Empfehlungen 6) und 7), wonach bei milder Erkrankung und unzureichendem Ansprechen auf ≥ 1 csDMARD, wenn weder ein bDMARD noch JAK-Inhibitor angemessen sind, ein PDE-4-Inhibitor (=Apremilast) erwogen werden kann. Bei eindeutiger Enthesitis und inadäquatem Ansprechen auf NSAR oder lokale GK-Injektionen kann ein bDMARD erwogen werden.

Modifiziert wurde Empfehlung 8): Bei Patienten mit klinisch relevanter axialer Erkrankung mit unzureichendem NSAR-Ansprechen kann eine Therapie mit einem IL-17A-, TNF-, IL-17A/F-Inhibitor oder JAK-Inhibitor (Vorsicht bei Patienten >65 Jahre, aktuellen/früheren Langzeitrauchern, mit Vorgeschichte von kardiovaskulären [CV] Erkrankungen oder anderen CV-Risikofaktoren [RF] oder anderen RF für Malignitäten sowie bekannten RF für venöse Thromboembolien) erwogen werden – hier orientierte man sich primär an der Zulassung bei axialer SpA und ließ die IL-23-Inhibition außen vor.

Neu ist Empfehlung 9): Die Wahl des Therapieprinzips sollte nicht-muskuloskeletale Manifestationen der PsA berücksichtigen. So sollte bei klinisch relevanter Hautbeteiligung ein IL-17A-, IL-17A/F-, IL-23- oder IL-12/23-Inhibitor präferiert werden, bei Uveitis ein monoklonaler Anti-TNF-Antikörper und bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ein monoklonaler Anti-TNF-Antikörper, IL-12/23-, IL-23- oder JAK-Inhibitor. Modifiziert wurde Empfehlung 10): Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit eines bDMARD oder JAK-Inhibitors, sollte der Wechsel auf ein(en) anderes bDMARD oder JAK-Inhibitor erwogen werden, dies auch innerhalb derselben Substanzklasse. Gleich blieb Empfehlung 11), wonach bei anhaltender Remission ein Tapering von DMARDs erwogen werden kann. Ein weiteres Zugehen auf die GRAPPA-Empfehlungen ist unverkennbar, wie auch der 4-phasige Therapiealgorithmus mit Differenzierung nach verschiedenen Manifestationen zeigt (Abb.). ○

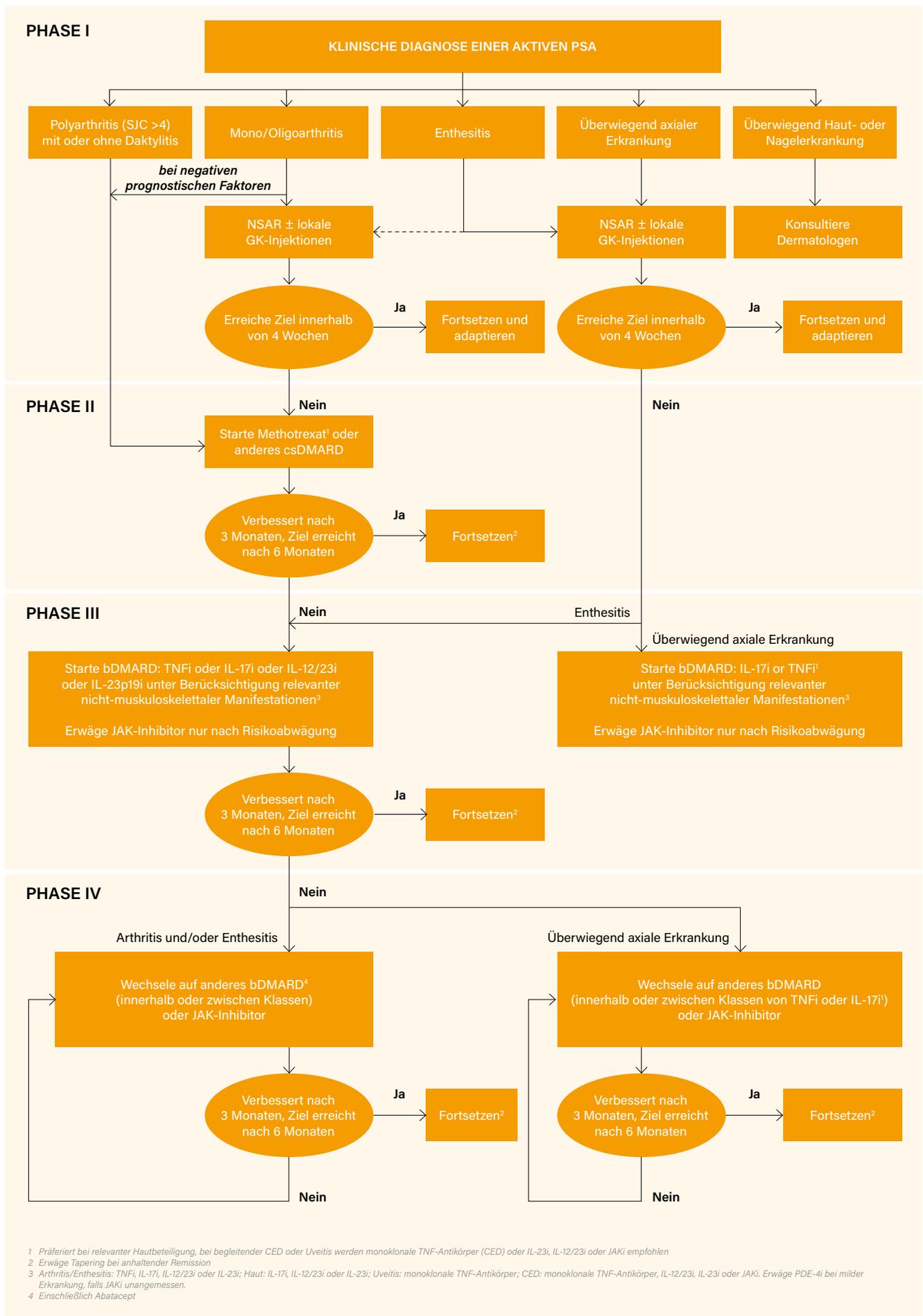


Abb.: Therapiealgorithmus zum Management der PsA mit pharmakologischen Therapien

PSORIASIS-ARTHRITIS

Multimorbidität bei Psoriasis als Risikofaktor

Bei Psoriasis-Patienten liegt offenbar ein erhöhtes Risiko für Multimorbidität vor, die nach den Ergebnissen einer von Paras Karmacharya, Nashville (USA), und Kollegen veröffentlichten retrospektive Kohortenstudie auf Basis von Daten des Rochester Epidemiology Project zudem das Risiko für eine Psoriasis-Arthritis (PsA) erhöht.

In der Studie wurden zwei populationsbasierte Kohorten definiert, die erste für die Inzidenz (2000-2009) und die zweite für die Prävalenz (1. Januar 2010) der Psoriasis. Beide wurden mit einer 1:1 auf Alter, Geschlecht und Wohnort gematchten Kontrollgruppe ohne Psoriasis verglichen.

Die 817 neu diagnostizierten Psoriasis-Patienten der Inzidenzkohorte (im Mittel 45,2 Jahre, 52 % Frauen, 82 % moderate/schwere Psoriasis) unterschieden sich hinsichtlich der Multimorbidität nicht von der Kontrollkohorte. Anders war dies bei den 1.088 Patienten Prävalenzkohorte, in

der eine Multimorbidität signifikant häufiger im Vergleich zu den 1.086 Kontrollen zu verzeichnen war (Odds Ratio, OR 1,35 bei ≥ 2 Erkrankungen und OR 1,48 bei ≥ 5 Erkrankungen). Über ein medianes Follow-up von 13,3 Jahren entwickelten 23 Patienten eine PsA (kumulative Inzidenz nach 15 Jahren 2,9 %). Multimorbidität (≥ 2 Erkrankungen) war mit einem um das 3-fache erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PsA assoziiert.

Somit war bei Psoriasis-Patienten ausschließlich in der Prävalenzkohorte eine gegenüber der Allgemeinbevölkerung höhere Multimorbidität festzustellen. Das

Fehlen dieses Signals in der Inzidenzkohorte könnte bedeuten, dass es bei Psoriasis-Patienten zu einer beschleunigten Entwicklung einer Multimorbidität kommt. Nachdem bei den de-novo Psoriasis-Patienten eine vorliegende Multimorbidität (womöglich zusätzlich zu bekannten Risikofaktoren wie z. B. schwere Hautbeteiligung oder Nagel-Psoriasis) im Verlauf auch das Risiko für eine PsA steigert, bedarf es auch in solchen Fällen wohl einer engmaschigeren Überwachung. ○

Quelle: *Rheumatology* 2024; doi: 10.1093/rheumatology/keae040

Positive 52-Wochen-Daten für duale IL-17A/F-Inhibition

Während die 52-Wochen-Daten aus der Phase-III-Studie BE OPTIMAL zum Einsatz des Interleukin (IL)-17A/F-Inhibitors Bimekizumab bereits im vergangenen Jahr publiziert wurden, standen jene zur Sicherheit und Effektivität über ein Jahr hinweg aus der BE COMPLETE-Studie bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) und inadäquatem Ansprechen oder Intoleranz von TNF α -Inhibitoren noch aus. Die Daten dieser Phase-III-Studie sowie ihrer offenen Verlängerung (BE VITAL) veröffentlichten nun Laura C. Coates, Oxford (Großbritannien), und Kollegen.

Die 16-wöchige randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte BE COMPLETE-Studie abschließende Patienten gingen in die Open-label-Extension (OLE) BE VITAL ein, in der alle Teilnehmer s.c. 160 mg Bimekizumab alle 4 Wochen erhielten. Im Fokus standen sowohl die Sicherheit als auch Effektivität bis Woche 52. Insgesamt 347/400 (86,8 %) der Patienten schlossen Woche 52 ab.

Die Expositions-bereinigte Inzidenzrate/100 Patientenjahre für ≥ 1 therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (TEAE) betrug 126,0, jene für schwere TEAE 7,0. Häufigste TEAEs waren SARS-CoV-2 (COVID-19), orale Candidiasis, Nasopharyngitis und Harnwegsinfektionen. Alle Pilzinfektionen waren mild bis

moderat ausgeprägt und nur lokal, zwei Patienten brachen die Studie aufgrund einer oralen Candidiasis ab. Es gab keine Fälle einer aktiven Tuberkulose, Uveitis oder entzündlichen Darmerkrankung.

Über die klinischen und Patientenberichteten Outcomes hinweg wurde von Woche 16 bis 52 eine anhaltende Effektivität von Bimekizumab verzeichnet. So erreichten in Woche 52 51,7 % der durchgehend und 40,6 % der ab Woche 16 mit Bimekizumab behandelten Patienten ein ACR50-Ansprechen.

Ein optimales Hautergebnis mit einem PASI 100-Ansprechen in Woche 52 wurde bei 65,9 % der über 52 Wochen mit Bimekizumab behandelten Patienten

erzielt und von 60,2 % jener, die es (vormalige Placebogruppe) erst ab Woche 16 erhielten. Das Kriterium einer minimalen Krankheitsaktivität (MDA) erfüllten zu Woche 52 47,2 % der durchgehend mit Bimekizumab behandelten und 33,1 % der ab Woche 16 von Placebo auf Bimekizumab wechselnden Patienten.

Damit zeigte sich auch längerfristig ein konsistent positives Sicherheitsprofil von Bimekizumab ohne neue Sicherheitssignale. Auch die Effektivität war gut und nahm im Verlauf zwischen Woche 16 und 52 noch zu. ○

Quelle: *RMD Open* 2024; 10(1): e003855

OSTEOPOROSE

Schwere Hypokalzämien unter Denosumab im Fokus

Das mit Denosumab verbundene Risiko für Hypokalzämien vor allem bei Patientinnen mit schwerer Niereninsuffizienz ist bekannt und wurde bereits 2014 in einem Rote-Hand-Brief adressiert. In den USA hat die FDA jetzt aufgrund neuer Erkenntnisse eine „Boxed Warning“ verfügt mit einem entsprechenden Warnhinweis für Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung und insbesondere bei Dialysepflicht. Grundlage hierfür waren Daten einer von US-amerikanischen FDA-Experten um Steven T. Bird, Silver Spring, durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie mit Dialyse-abhängigen Osteoporose-Patientinnen auf Denosumab oder Bisphosphonaten.

Eingeschlossen wurden Medicare-Patientinnen ≥ 65 Jahre auf einer Langzeit-Hämodialyse oder -Peritonealdialyse und mit Diagnose einer Osteoporose oder niedrigen Knochendichte aufgrund einer Therapie mit Aromatase-Inhibitoren, GnRH-Agonisten oder hochdosierten Glukokortikoiden (fast alle hatten Osteoporose und Hyperparathyreoidismus), die von 2013 bis 2020 eine Therapie mit Denosumab 60 mg ($n=1.523$) oder mit oralen Bisphosphonaten (Alendronat, Risedronat oder Ibandronat; $n=1.281$) aufnahmen. Eine schwere Hypokalzämie war definiert als Serum-Calciumspiegel $<7,5$ mg/dl (1,88 mmol/l) oder Diagnosestellung im Krankenhaus oder einer Notfallambulanz, eine sehr schwere Hypokalzämie als ein Serum-Calciumspiegel $<6,5$ mg/dl (1,63 mmol/l) oder Notfallbehandlung (fast alle Hypokalzämie-Fälle wurden anhand des Calcium-Spiegels bestimmt).

In den ersten 12 Wochen entwickelten 41,1 % der Frauen unter Denosumab gegenüber 2,0 % auf oralen Bisphosphonaten eine schwere Hypokalzämie (gewichtetes Risk Ratio, RR 20,7; 95% KI 13,2-41,2). Nachdem die Calcium-Spiegel in den sechs Monaten vor der Therapie stabil waren, zeigte sich in den ersten Wochen nach Denosumab-Initiierung ein scharfer Abfall, der sich über bis zu 10 Wochen fortsetzte. Das größte Hypokalzämie-Risiko bestand in den Wochen 2 bis 5. Ein ähnliches Bild ergab sich im Hinblick auf die 12-wöchige gewichtete kumulative Inzidenz sehr schwerer Hypokalzämien (10,9 vs. 0,4 % (gewichtetes RR 26,4; 95% KI 9,7-449,5)). (1)

Weitere Evidenz stammt aus einer FDA-Datenbankanalyse bei Medicare-Patientinnen. Hierin kam es unter Denosumab ($n=495.269$) versus i.v. Bisphosphonaten ($n=212.430$) oder versus oralen Bisphos-

phonaten ($n=899.331$) deutlich häufiger zu schweren Hypokalzämien mit einer erforderlichen Notfallbehandlung (218,9 vs. 52,1 vs. 19,4/100.000 Personenjahre). Dabei stieg das Risiko mit dem Stadium der Niereninsuffizienz an. Am höchsten war es bei Dialysepatientinnen mit CKD-MBD (chronic kidney disease – mineral and bone disorder) und wieder waren die Wochen 2-10 am kritischsten. (2) Im Einklang mit den Hinweisen der FDA empfiehlt sich somit bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und vor allem Dialysepflicht eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung, und wenn Denosumab gegeben wird, eine engmaschige Kontrolle des Calcium-Spiegels vor allem in der 2.-10. Woche. ○

Quellen:

- 1 JAMA 2024; 331(6): 491-499
- 2 FDA Drug Safety Communication, 19. Januar 2024

Testosteron erhöht Risiko osteoporotischer Frakturen

Bei Männern mit Hypogonadismus verbessert eine Testosteron-Substitution die Knochendichte und -qualität, an ausreichend langen Studien zur Bestimmung des möglichen Effekts auf osteoporotische Frakturen fehlte es jedoch. In einer Substudie der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten TRAVERSE-Studie, die die kardiovaskuläre (CV) Sicherheit der Therapie belegt hatte, prüften US-amerikanische Experten um Peter Snyder, Philadelphia, nun das Risiko für klinische Frakturen in einer Ereigniszeitanalyse – mit überraschendem Befund.

Eingeschlossen wurden 45-80-jährige Männer (im Mittel 64 Jahre) mit hohem CV-Risiko, Hypogonadismus oder morgendlichen Testosteron-Spiegeln <300 ng/dl (im Mittel 227 ng/dl), aber ohne Osteoporose. Ziel war das Erreichen eines Testosteron-Serumspiegels von 350 bis 750 ng/dl. Die 5.204 Teilnehmer wurden 1:1 auf täglich Testosteron (als Gel)

($n=2.601$) oder Placebo ($n=2.603$) randomisiert und bei jeder Visite Frakturen erfragt. Nach einem medianen Follow-up von 3,19 Jahren kam es bei 91 bzw. 64 Teilnehmern des Testosteron- oder Placebo-Arms zu einer klinischen Fraktur (3,50 vs. 2,46 %, Hazard Ratio 1,43; 95% KI 1,04-1,97), was signifikant war. Auch im Hinblick auf alle anderen Fraktur-End-

punkte schien die Inzidenz in der Testosteron-Gruppe numerisch höher, und nicht wie erwartet bzw. erhofft, niedriger als unter Placebo zu sein. Da das Sturzrisiko nicht erhöht war, sind die Befunde rätselhaft. ○

Quelle: N Engl J Med 2024; 390(3): 203-211

KRISTALL-INDUZIERTE ARTHROPATHIEN

Erstmals EULAR-Empfehlungen zur Bildgebung

Zuvor auf dem EULAR 2023 präsentiert, publizierte Peter Mandl, Wien (Österreich), für eine 25-köpfige Task Force aus 11 Ländern nunmehr die ersten evidenzbasierten EULAR-Empfehlungen zur Bildgebung in der Diagnostik und im Management Kristall-induzierter Arthropathien (CiA) in der klinischen Praxis. Hierzu zählen die Gichtarthritis, Calciumpyrophosphatarthritis (CPPD) und basische Calciumphosphatarthritis (BCPD). Erarbeitet wurden fünf „Overarching Principles“ und zehn Empfehlungen.

In den ersteren wird betont, dass CiA typischerweise durch intermittierende oder akute Entzündungsphasen charakterisiert, aber auch persistierende Verläufe mit oder ohne überlagernde Schübe möglich sind. Die Bildgebung liefert Infos zu Kristallablagerung, Entzündung und strukturellen Schäden. Abnorme Befunde (v. a. in puncto Ablagerungen) müssen nicht immer mit klinischen Manifestationen assoziiert sein. Auch andere Befunde (Anamnese, körperliche und Laboruntersuchung, Synovialflüssigkeit/Gewebeanalyse) sind zu berücksichtigen. Die Untersucher sollten ausreichende Erfahrung mitbringen.

Nun zu den Empfehlungen: Bei der Bildgebung von CiA sollte sowohl an symptomatische als auch krankheits-spezifische Areale (z. B. MTP1 bei Gicht, Handgelenk/Knie bei CPPD und Schul-

ter bei BCPD) gedacht werden. Für die diagnostische Untersuchung der Gicht werden Ultraschall (US) und DECT empfohlen. Sind im US charakteristische Eigenschaften von Mononatriumurat (MSU)-Ablagerungen (z. B. Doppelkonturzeichen, Tophi) nachweisbar, wird zur Bestätigung der Gichtdiagnose keine Analyse der Synovialflüssigkeit benötigt. Für die diagnostische Untersuchung der CPPD werden konventionelles Röntgen (CR) und US (oder CT bei V. a. axiale Beteiligung) empfohlen, im Fall der BCPD ist eine Bildgebung essenziell, empfohlen werden CR oder US. Bei Gicht können US und DECT zum Monitoring von Kristallablagerungen genutzt werden, der US auch in puncto Entzündung. Beide Verfahren liefern Zusatzinfos on top von klinischen und Laboruntersuchungen. Sind diese beide nicht verfügbar, kann das CR der Erfassung struktureller

Schäden dienen. Die Häufigkeit einer erneuten bildgebenden Untersuchung sollte an der Klinik festgemacht werden. Hingegen wird bei CPPD und BCPD kein serielles Imaging empfohlen, außer bei unerwarteten Veränderungen der klinischen Charakteristika. Bei Gicht kann die quantitative Erfassung von MSU-Ablagerungen per US oder DECT zur Prädiktion künftiger Schübe genutzt werden. Ist zur Untersuchung von CiA eine Analyse der Synovialflüssigkeit erforderlich, sollte diese bei Bedarf (erwartbar schwierige Aspiration) US-gestützt durchgeführt werden. Last but not least: Das Zeigen und Erklären der Imaging-Befunde kann das Krankheitsverständnis und die Therapieadhärenz von CiA-Patienten verbessern. ○

Quelle: *Ann Rheum Dis* 2024;
doi: 10.1136/ard-2023-224771

GICHTARTHRITIS

Neue Erkenntnisse zu kardiovaskulären Risiken

Bekanntlich ist die Gicht mit einem erhöhten kardiovaskulären (CV) Risiko assoziiert. Ein britisch-belgisches Team um Nathalie Conrad, Leuven, untersuchte jetzt in einer gematchten Fall-Kontrollstudie die Inzidenz von 12 CV-Erkrankungen (CVD) bei Patienten mit Gicht und in der Allgemeinbevölkerung.

In die Studie flossen zwischen 2000 und 2017 152.663 Patienten <80 Jahre mit Erstdiagnose einer Gicht und ohne CVD ≤12 Monate nach Diagnosestellung ein (im Mittel 56,2 Jahre, 78,8 % Männer), die mit 709.981 auf Alter, Geschlecht, sozioökonomischen Status, Region und Kalenderzeit randomisiert gematchten Kontrollen ohne Gicht (im Mittel 56,5 Jahre, 79,0 % Männer) über ein medianes Follow-up von 6,5 Jahren (bis 2019) bezüglich der Inzidenz von 12 CVD mit-

tels Cox-proportionalen Risikomodellen verglichen wurden. Eine CVD entwickelten 20,6 % der Gichtpatienten und 15,0 % der Kontrollen (Hazard Ratio, HR 1,58; 95% KI 1,52-1,63). Das Exzessrisiko erstreckte sich über alle 12 CVD mit einem breiten Spektrum inklusive Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Klappenerkrankungen und venösen Thromboembolien. Es war höher bei Frauen als Männern (HR 1,88 vs. HR 1,49). Stärker betroffen waren auch Patienten <45 Jahre (HR

2,22). Die Gichtpatienten hatten einen höheren BMI (im Mittel Δ 2,90 kg/m²) und höhere Prävalenz von chronischer Niereninsuffizienz, Dyslipidämie, Hypertonie, Adipositas und Typ-2-Diabetes. Aber auch nach Adjustierung auf CV-Risikofaktoren blieb das höhere CV-Risiko, wenn auch etwas abgeschwächt, bestehen (adj. HR 1,31; 95% KI 1,27-1,36). ○

Quelle: *Lancet Rheumatol* 2024; 6(3):
e156-e167

GICHTARTHRITIS

Initiale Harnsäurewerte prädiktiv für spätere Gichtschübe

Bislang war unklar, inwieweit der initiale Serumharnsäurespiegel Aussagen über das subsequeute Risiko von Gichtschüben zulässt. Basierend auf der UK Biobank untersuchten US-amerikanische Experten um Natalie McCormick, Boston, in einer retrospektiven populationsbasierten Studie die Assoziation einer einzelnen initialen Serumharnsäuremessung bei Patienten mit anamnestischer Gicht mit dem späteren Risiko für akute Gichtschübe und Hospitalisierungen.

Eingeschlossen wurden zwischen 2006 und 2010 3.613 Gicht-Patienten mit initialer Serumharnsäuremessung (im Mittel 60 Jahre, 86 % Männer, 10 % mit Werten ≥ 9 mg/dl), die durch Verlinkung mit zwei Datenbanken bis 2017 (Primärversorgung) bzw. 2020 (Krankenhausstatistiken) nachverfolgt wurden, das mittlere Follow-up betrug 8,3 Jahre. Primäre Outcomes waren die Raten wiederkehrender akuter Gichtschübe, etabliert durch Hospitalisierung, ambulante und Verschreibungsdaten, sowie mittels negativer binomialer Regressionen berechneten adjustierten Rate Ratios (RR).

Es wurden 1.773 Gichtattacken dokumentiert, darunter 1.679 akute Schübe (95 %) bei Patienten mit einem Serum-

harnsäurespiegel ≥ 6 mg/dl und 1.731 (98 %) bei solchen mit einem Spiegel ≥ 5 mg/dl. Die Raten für akute Gichtschübe pro 1.000 Personenjahre (PJ) waren 10,6 für Teilnehmer mit einem Baseline-Harnsäurespiegel < 6 mg/dl, 40,1 für Spiegel von 6,0 bis 6,9 mg/dl, 82,0 für Spiegel von 7,0 bis 7,9 mg/dl, 101,3 für Spiegel von 8,0 bis 8,9 mg/dl, 125,3 für Spiegel von 9,0 bis 9,9 mg/dl und 132,8 für Spiegel ≥ 10 mg/dl, entsprechend Rate Ratios von 1,0, 3,37, 6,93, 8,67, 10,81 und 11,42 über zehn Jahre (RR 1,61; 95% KI 1,54-1,68 pro 1 mg/dl). Keinen nennenswerten Rolle spielte, ob die Patienten bereits auf einer harnsäuresenkenden Therapie (15 %) waren (RR 1,50 vs. 1,56 pro 1 mg/dl; $p=0,35$). Die Raten für Hospitalisierungen pro 1.000 PJ während des Follow-up betragen 0,18 für

jene mit Baseline-Harnsäurespiegeln < 6 mg/dl, 0,97 bei Spiegeln von 6,0 bis 6,9 mg/dl, 1,8 für Spiegel von 7,0 bis 7,9 mg/dl, 2,2 für Spiegel von 8,0 bis 8,9 mg/dl, 6,7 für Spiegel von 9,0 bis 9,9 mg/dl und 9,7 für Spiegel von ≥ 10 mg/dl, entsprechend Rate Ratios, adjustiert auf Alter, Geschlecht und Ethnizität, von 1,0, 4,70, 8,94, 10,37, 33,92 und 45,29 (RR 1,87; 95% KI 1,57-2,23 pro 1 mg/dl).

Auch wenn die Ergebnisse nicht überinterpretiert werden sollten, bietet sich der initiale Harnsäurewert als guter Biomarker zur Einschätzung des subsequeuten Risikos von Gichtschüben an. ○

Quelle: JAMA 2024; 331(5): 417-424

Optimaler Beginn von harnsäuresenkender Therapie unklar

Bei gesicherter Gicht kann laut DGRh-Leitlinie eine harnsäuresenkende Therapie (ULT) unter antiinflammatorischem Schutz auch unverzüglich eingeleitet werden. Im Gegensatz zur oft noch gängigen Praxis hatte eine kontrollierte Studie gezeigt, dass dies auch im akuten Schub möglich ist. Zur selben Schlussfolgerung gelangten neuseeländische Rheumatologen um Vicky Tai, Auckland, auf Basis eines aktuellen systematischen Reviews und einer Metaanalyse über randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs), die die Effekte des Starts einer ULT im akuten Schub behandelt hatten.

In das systematische Review flossen in MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library bis 1. März 2023 identifizierte RCTs ($n=6$) zu einer ULT-Initiierung im akuten Schub bei Gicht-Patienten ein. In der Metaanalyse erfasste Outcomes waren Schmerzscores, die Dauer der Gichtschübe, wiederkehrende Gichtschübe, die Zeit bis zum Erreichen des Harnsäure-Zielwerts, Adhärenz der ULT, Patientenzufriedenheit und unerwünschte Ereignisse (UE). Von gepoolt 445 Studienteilnehmern waren 226 auf den frühen Beginn einer ULT und 219 auf Placebo oder den (bis zum Ausklin-

gen des Schubs) verzögerten Start einer ULT randomisiert worden. In drei Studien kam Allopurinol zum Einsatz, in zweien Febuxostat und in einer Probenecid. Nur wenige Patienten ($n=62$, 13,9 %) hatten eine tophöse Gicht, solche mit eingeschränkter Nierenfunktion waren in den meisten Studien ausgeschlossen worden.

Es gab keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Schmerzscores zu Baseline, den Tagen 3-4, 7-8, 10 oder 14-15 ($p \geq 0,42$). Dasselbe galt für die Zeit bis zur Resolution des Gichtschubs (stan-

dardisierte mittlere Differenz 0,77 Tage, 95% KI -0,26 bis 1,79; $p=0,14$) oder das Risiko für erneute Gichtschübe in den nächsten 28-30 Tagen (relatives Risiko, RR 1,06, 95% KI 0,59-1,92; $p=0,84$). Die Rate von UE war ebenfalls vergleichbar. Somit gibt es keine Evidenz für den Nutzen oder Schaden einer frühen ULT-Initiierung im akuten Schub, valide Aussagen zu Patienten mit tophöser Gicht und renaler Dysfunktion sind nicht möglich. ○

Quelle: Semin Arthritis Rheum 2024; 65: 152367

SYSTEMISCHE SKLEROSE

Entzündliche Arthritis recht häufige Manifestation

Eine etwas unterschätzte, aber keineswegs seltene Manifestation bei systemischer Sklerose (SSc) ist die entzündliche Arthritis. In einer auf SSc-Patienten aus der Australian Scleroderma Cohort Study basierenden prospektiven Studie beschrieben australische Rheumatologen um Kathleen Morrisroe, Melbourne, die Epidemiologie, Assoziationen und Auswirkungen von entzündlicher Arthritis bei SSc-Patienten.

Eine entzündliche Arthritis (EA) war klinisch definiert als das Vorliegen einer Synovitis. Mittels logistischer Regression wurde die Assoziation der EA mit SSc-Manifestationen und serologischen Parametern bestimmt. Ferner wurden mit Anwendung verschiedener PROs die körperliche Funktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) erfasst. Es zeigte sich über ein medianes Follow-up von 4,3 Jahren, dass EA eine doch recht häufige SSc-Manifestation war, die 572 (33,3 %) der 1.717 eingeschlossenen Patienten betraf. Das mediane Alter bei Beginn der EA betrug 59,5 Jahre, die mediane Zeit vom ersten Auftreten der SSc bis zur Entwicklung einer EA 7,9 Jahre. Eine EA trat seltener bei SSc-Patienten mit

pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) auf (7,2 vs. 11,3 %; $p=0,007$). Keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne EA traten bezüglich des Alters bei SSc-Beginn, Geschlechts, Ethnizität oder des Raucherstatus zutage.

Das Vorliegen einer EA war assoziiert mit diffuser SSc (Odds Ratio, OR 1,33; 95% KI 1,01-1,74; $p=0,042$), begleitenden muskuloskelettalen Manifestationen, d. h. Gelenkkontrakturen und Sehnenreiben (OR 1,70, 95% KI ,34-2,15; $p<0,001$), Myositis (OR 2,11, 95% KI 1,39-3,20; $p<0,001$) und Sicca-Symptomatik (OR 1,57, 95% CI 1,14-2,16; $p=0,006$), während sie negativ mit PAH assoziiert war (OR 0,52, 95% KI 0,35-0,78; $p=0,002$). Weder das Vorlie-

gen von RF (OR 1,13) noch U1RNP (OR 1,46) waren signifikant mit EA verknüpft. Obgleich insgesamt selten, war ACPA-Positivität häufiger bei SSc-Patienten mit als ohne EA (7,5 vs. 1,5 %; $p<0,001$). Eine EA war im Vergleich mit einem signifikant niedrigeren HRQoL-Score und mehr körperlichen Einschränkungen verbunden (je $p<0,001$). Fazit: EA ist vor allem bei Patienten mit diffuser SSc eine häufige Manifestation, die mit schlechter Lebensqualität und körperlichen Einschränkungen verbunden ist. Mehr Daten zu einem effektiven Management der EA bei SSc wären wünschenswert. ○

Quelle: *Arthritis Care Res* 2024;
doi: 10.1002/acr.25311

Interstitielle Lungenerkrankung: Multiple Serum-Biomarker im Visier

Bei der SSc ist allem voran die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) eine gefürchtete Komplikation, die mit einer erhöhten Sterblichkeit und schlechteren Lebensqualität verbunden ist. Zu potenziellen Serum-Biomarkern sind zuletzt zahlreiche Arbeiten erschienen. Auch wenn für die Praxis noch nicht unmittelbar relevant, seien hier die von Matthew J.S. Parker, Sydney (Australien), und Kollegen publizierten Daten zu mit der ILD-Progression und SSc-Mortalität assoziierten Serum-Biomarkern dargestellt.

Bei 407 SSc-Patienten aus der Australian Scleroderma Cohort Study, darunter 252 (61,9 %) mit SSc-ILD, von denen Serumproben (Baseline), HRCT-Aufnahmen und Lungenfunktions-Tests innerhalb von 12 Monaten ab Baseline vorlagen, wurde der prognostische Nutzen von 28 Serum-Biomarkern bei SSc, SSc-ILD und klinisch relevanten SSc-Subgruppen mithilfe von uni- und multivariaten Analysen evaluiert, dies auch im Verbund mit bereits etablierten Risikofaktoren für eine schlechtere Prognose. Das mediane Follow-up nach Bestimmung der Biomarker betrug 6,31 (3,11-9,22) Jahre.

Insgesamt 16 Biomarker waren mit einer höheren Mortalität assoziiert, am stärksten galt dies für hohe VCAM-1-Spiegel (Hazard Ratio, HR 3,55; $p<0,001$). Fünf weitere Biomarker hatten eine $HR>2$: SP-D (HR 2,28; $p<0,001$), E-Selectin (HR 2,19; $p<0,001$), IL-6 (HR 2,15; $p<0,001$), MMP-3 (HR 2,05; $p<0,001$) und ET-1 (HR 2,03; $p<0,001$). Elf Biomarker waren nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht und die forcierte Vitalkapazität (FVC% pred.) zu Baseline unabhängig mit der Mortalität assoziiert. Drei Biomarker waren im 1-Jahres-Follow-up mit der Progression der ILD verknüpft, so CXCL4 (Odds Ra-

tio, OR 2,67; $p=0,001$), MMP-1 (OR 2,56; $p=0,002$) und ET-1 (OR 2,18; $p=0,007$).

Eine Reihe von Serum-Biomarkern, insbesondere VCAM-1, E-Selectin, SP-D und CXCL4, scheinen somit zusätzlich zu etablierten Risikofaktoren einen prognostischen Nutzen bei der Prädiktion des Risikos für Sterblichkeit und/oder die Progression der ILD aufzuweisen. ○

Quelle: *Rheumatology* 2024;
doi: 10.1093/rheumatology/keae110

KOLLAGENOSEN

CAR-T-Zelltherapie auch jenseits des SLE ein Erfolgsmodell

Nachdem im März 2021 am Universitätsklinikum Erlangen erstmals bei einer Patientin mit schwerem, refraktären systemischem Lupus erythematodes (SLE) der Einsatz von Chimären CD19-Antigenrezeptor-T (CAR-T)-Zellen erprobt und angesichts des auf dem EULAR-Kongress 2022 berichteten enormen Erfolges klar wurde, dass dieses Therapieprinzip ein großer Schritt in die Zukunft sein könnte, hat sich viel getan. So machten inzwischen auch andere Arbeitsgruppen erste positive Erfahrungen mit der CAR-T-Zelltherapie – nicht nur bei SLE. Derweil publizierte die Gruppe um Georg Schett, Erlangen, jetzt Follow-up-Daten einer Fallserie von nunmehr 15 Patienten mit schweren Kollagenosen.

Dass mit der CAR-T-Zelltherapie über eine tiefe B-Zell-Depletion tatsächlich ein Reset des aberranten Immunsystems zumindest mittelfristig möglich ist, belegen die jetzt vorgestellten Daten von 15 auf median 5 (2-14) immunsuppressiven Therapien inkl. B-Zell-Depletion (n=8) und Cyclophosphamid (CYC, n=9) versagenden Patienten mit SLE (n=8, davon 7 weiblich, im Mittel 27 Jahre, medianer SLEDAI-2K 13, Biopsie-bestätigte Glomerulonephritis Grad III oder IV), idiopathischen entzündlichen Myositiden (IIM; n=3, 2 weiblich, im Mittel 42 Jahre, alle mit ILD, medianer Kreatinkinase-Spiegel 4.298 U/l) und systemischer Sklerose (SSc; n=4, 1 weiblich, im Mittel 45 Jahre, alle mit ILD, medianer mRSS 25,5). Das mediane Follow-up erstreckte sich über 15 Monate (max. 29 Monate). Die Effektivität wurde über bis zu zwei Jahre anhand der DORIS-Remissionskriterien (SLE), der ACR/EULAR-Kriterien für ein gutes klinisches Ansprechen (IIM) und dem EUSTAR-Aktivitätsindex (SSc) bewertet. Im Fokus stand zudem die Sicherheit in Bezug auf die Entwicklung eines Zytokin-Release-Syndroms (CRS), Immuzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) oder von Infektionen.

Anhaltende medikamentenfreie Remission

Nach T-Zell-Apherese, Aufreinigung, Virus-Transfektion mit dem CD19-Rezeptor, Expansion und Reinfusion der modifizierten CAR-T-Zellen nach Konditionierung mit Fludarabin und CYC expandierten diese in vivo bis etwa Tag 9 nach der Infusion, um dann über ca. 2-3 Monate bis zur Nachweisgrenze abzufallen. Die B-Zell-Depletion setzte innerhalb weniger Tage ein und hielt im Mittel 112 (\pm 47) Tage an. Die Patienten blieben für durchschnittlich 15,6 Monate progressionsfrei, 100 % befinden sich in Vollremission. Alle 8 SLE-Patienten haben eine DORIS-Remission (SLEDAI 2K-Score =0), der Anti-dsDNA-Antikörperspiegel fiel auf null, der Komplement C3-Spiegel stieg an bzw. normalisierte sich und es kam zu einem drastischen Rückgang der Proteinurie (*Abb.*). Alle IIM-Patienten zeigen eine ACR/EULAR-Remission und alle mit SSc einen deutlichen Rückgang des EUSTAR-Aktivitätsindex-Scores. Immunsuppressive Therapien wurden bei allen Teilnehmern vor dem CAR-T-Zelltransfer komplett gestoppt und mussten bislang nicht wieder aufgenommen werden.

Zu einem CRS kam es bei 10 der Patienten (66 %), wobei dieses mit meistens Grad 1 eher schwach ausgeprägt war. Nur in einem Fall kam es zu einem CRS Grad 2 und ICANS Grad 1 (6 %), womit diese aus der Hämatologie bekannte therapieassoziierte Morbidität seltener und schwächer auftrat. Im weiteren Verlauf kam nur zu einer Pneumonie mit Hospitalisierung und einer Herpes Zoster-Infektion. Die Impftiter wurden durch die CAR-T-Zelltherapie nur moderat abgesenkt, was auf eine Persistenz langlebiger Plasmazellen hinweist.

Kompakt

Die Ergebnisse der CAR-T-Zelltherapie bei Patienten mit zuvor schweren, refraktären Verläufen sind beeindruckend, die Sicherheit bislang gut. Dennoch wird man weitere Daten zum Langzeitverlauf derart aufwändig therapierter Patienten abwarten müssen – sowohl im Hinblick auf Wirksamkeit wie auch zur Sicherheit. Vertiefende Erkenntnisse zur CAR-T-Zelltherapie werden bereits im Rahmen der in Erlangen durchgeführten CASTLE-Studie erhoben, für die derzeit weitere Patienten mit schweren Formen von SLE, SSc und IIM rekrutiert werden. ○

Quelle: *N Engl J Med* 2024; 390(8): 687-700

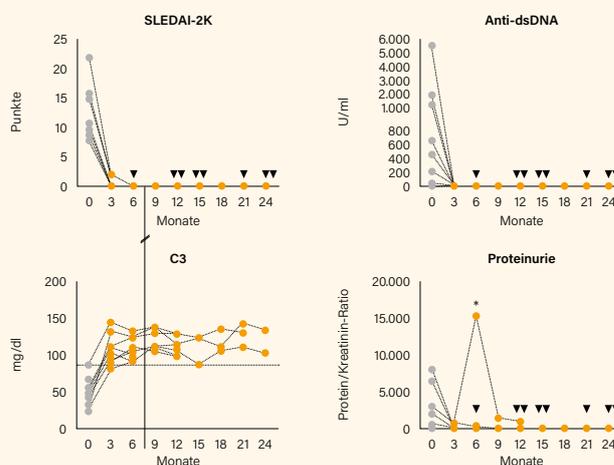


Abb.: Verlauf von SLEDAI-2K, Anti-dsDNA- und C3-Spiegel sowie Proteinurie bei den 8 SLE-Patienten

SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES

Gemischte Phase-II-Daten zu RNase-Therapie

Bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) ist zirkulierende, extrazelluläre RNA ein primärer Trigger von Typ I Interferon, das bei SLE eine zentrale pathogenetische Rolle spielt. Bei RSLV-132 handelt es sich um ein mit humanem IgG1 Fc fusioniertes katalytisch aktives humanes RNase-Molekül, das die mit SLE assoziierte chronische Entzündung senken soll. Ein US-amerikanisches Team um James Posada, Miami, prüften nun RSLV-132 in einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-IIa-Studie bei Patienten mit moderatem bis schwerem kutanen SLE und nachweisbaren RNA-Immunkomplexen.

In der Studie wurden 64 Patienten mit einem Baseline-CLASI-Score ≥ 10 und Positivität für ≥ 1 von 5 Autoantikörpern gegen RNA-bindende Proteine (SM/RNP, SSA/Ro, SSB/La, Sm, RNP) im Verhältnis 2:1 auf 13 Dosen RSLV-132 10 mg/kg oder Placebo randomisiert. Die Teilnehmer (im Mittel 45 Jahre, fast alle Frauen, mittlerer CLASI-Score 23, SLEDAI-2K 8,3) erhielten die Therapie für 24 Wochen an den Tagen 1, 8, 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141 und 155 mit einer Therapieabschlussvisite an Tag 169 und einer Follow-up-Visite am Studienende an Tag 215. Das primäre Ziel, die Veränderung im CLASI-Score nach 6 Monaten, wur-

de an Tag 85 und 169 erfasst, sekundäre Outcome-Parameter waren systemische Aktivitätsscores (SLEDAI-2K, BILAG, PhGA), das SRI-4-Ansprechen und der BICLA-Score.

Der mittlere Rückgang im CLASI-Score an Tag 169 betrug -5,7 unter Placebo und -6,2 unter RSLV-132. Besser fielen die Ergebnisse in einer Subgruppe mit hohem SLEDAI-Score (≥ 9) aus (BICLA- und SRI-4-Ansprechen 62 vs. 44 % bzw. 23 vs. 11 %) sowie in einer Subgruppe mit hohem CLASI-Score (≥ 21) (BICLA- und SRI-4-Ansprechen (28 vs. 8 % bzw. 39 vs. 8 % unter Placebo).

In der in puncto Krankheitsaktivität sehr gemischten Gesamtkohorte war die Bilanz der 6-monatigen RSLV-132-Therapie somit ernüchternd, nur bei besser definierten Patienten mit höheren Baseline-SLEDAI und -CLASI-Scores waren im Trend (kleine Fallzahlen!) klinische Vorteile von RSLV-132 beim BICLA- und SRI-4-Ansprechen gegeben. Aufgrund des guten Sicherheitsprofils scheint eine weitere Evaluation der RNase-Therapie bei stärker aktiven SLE-Patienten gerechtfertigt zu sein. ○

Quelle: *Lupus Sci Med* 2024; 11: e001113

Kann MMF bei ruhigem SLE abgesetzt werden?

Bei Patienten mit SLE und vor allem Lupusnephritis (LN) wird häufig Mycophenolat Mofetil (MMF) eingesetzt, das aber gerade langfristig mit einem erhöhten Infektionsrisiko oder Malignitäten assoziiert ist. Ob und wann ein Absetzen von MMF bei ruhigem SLE möglich ist, war nur unzureichend untersucht. US-amerikanische Experten um Judith A. James, Oklahoma City, prüften nun in einer multizentrischen, offenen, randomisierten Studie die Effekte eines MMF-Entzugs auf das Risiko einer klinisch signifikanten Reaktivierung bei Patienten mit ruhigem SLE auf einer MMF-Langzeittherapie.

In der an 19 US-Zentren durchgeführten 5-Jahres-Studie wurden 102 Patienten (18-70 Jahre, die ACR 1997-SLE-Kriterien erfüllend) mit einem klinischen SLEDAI-Score < 4 und stabiler oder reduzierter MMF-Therapie für ≥ 2 Jahre (renale Indikation) bzw. ≥ 1 Jahr (nicht-renaler SLE) im Verhältnis 1:1 für 60 Wochen auf den Entzug (Tapering über 12 Wochen, n=52) oder Erhalt von MMF in der Baseline-Dosis (1-3 g/Tag, n=50) randomisiert. Eine Nicht-Unterlegenheit bezüglich einer klinisch signifikanten Reaktivierung der Erkrankung mit einer Dosiserhöhung oder der Gabe neuer Immunsuppressiva (IS) war der primäre Endpunkt in der modifizierten Intention-To-Treat (ITT)-

Population). Letztere umfasste 100 Teilnehmer (Entzug, n=51; Erhalt, n=49) in einem mittleren Alter von 42 Jahren und mit einer Krankheitsdauer von 13 Jahren (84 % Frauen, 76 % mit LN-Vorgeschichte, SLEDAI 2,2, MMF-Dosis 1,6 g/Tag).

Zu Woche 60 erreichten in der Entzugs- bzw. Erhaltungsgruppe 18 vs. 10 % der Patienten den primären Endpunkt, das Risiko einer klinisch signifikanten SLE-Reaktivierung betrug 11 % (95% KI 5-24) in der Erhaltungs- und 18 % (95% KI 10-32) in der Entzugsgruppe, was einem Risikoanstieg bei MMF-Entzug von 7 % entsprach und als nicht signifikant unterlegen gewertet wurde (einseitiges obe-

res 85 %-Konfidenzlimit 15 %). Jedoch kam es zum Anstieg von Flares und einer Verschlechterung der Krankheitsaktivität. Vorteile waren bei nicht mit Lupus-assoziierten unerwünschten Ereignissen (27 vs. 40 %) sowie dem Infektionsrisiko (46 vs. 64 %) erkennbar. Eine vorherige Studie hatte bei LN eine Unterlegenheit des Absetzens gezeigt, bei SLE scheint dies – nach sorgfältiger Abwägung der Vor- und Nachteile (mehr Schübe!) – besser möglich zu sein, für definitive Aussagen würde aber wohl eine größere Studie benötigt. ○

Quelle: *Lancet Rheumatol* 2024; 6(3): e168-e177

SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES

Neue Risikofaktoren für HCQ-assoziierte Retinopathien identifiziert

Die langfristige Einnahme von Hydroxychloroquin (HCQ) oder Chloroquin (CQ) kann bei 0,3-8 % der Patienten mit rheumatischen Erkrankungen eine retinale Toxizität zur Folge haben. Zu den vielen bekannten Risikofaktoren zählen etwa die Tagesdosierung (nach Gewicht), Behandlungsdauer, chronische Nierenerkrankungen, eine begleitende Tamoxifen-Therapie und bestehende Netzhauterkrankungen bzw. Makuladegeneration. Da diese Faktoren aber nicht das Gesamtrisiko für mit Antimalariamitteln verbundene Retinopathien erklären können, fahndeten französische Experten um Zahir Amoura, Paris, in einer Studie mit Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) nach neuen Risikofaktoren für HCQ/CQ-assoziierte Retinopathien.

In der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie wurden im Verhältnis 1:2 SLE-Patienten mit HCQ/CQ-assoziierten Retinopathien (Fälle) mit solchen verglichen, die keine retinale Komplikation entwickelten (Kontrollen).

Die Kontrollen wurden gematcht auf Geschlecht und etablierte Risikofaktoren für HCQ/CQ-Retinopathien, so die Behandlungsdauer (± 1 Jahr) und das Alter (± 5 Jahre) zum Zeitpunkt der SLE-Diagnose. Insgesamt wurden 48 Fälle mit 96 SLE-Kontrollpatienten verglichen. In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse waren folgende Fak-

toren signifikant unabhängig mit HCQ/CQ-assoziierten Retinopathie assoziiert: die begleitende Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) (Odds Ratio, OR 6,6, 95% KI 1,2-40,9; $p < 0,01$), ein Antiphospholipid-Syndrom (APS; OR 8,9, 95% KI 2,2-41,4; $p < 0,01$), ein HCQ/Desethyl-Chloroquin (HCQ/DCQ)-Konzentrationsverhältnis im Blut von $< 7,2$ (OR 8,4, 95% KI 2,7-30,8; $p < 0,01$) und ein Hauttyp ≥ 4 (OR 5,5, 95% KI 1,4-26,5; $p = 0,02$), aber – und dies ist überraschend – nicht die HCQ-Tagesdosis, der HCQ-Spiegel im Blut oder der BMI.

Die Ergebnisse dieser (relativ kleinen) Fall-Kontroll-Studie identifizierten mit der HCQ/DCQ-Ratio im Blut, einer Komedikation mit SSRI/SNRI, einem Hauttyp ≥ 4 und APS einer Reihe neuer Risikofaktoren für HCQ/CQ-assoziierte Retinopathien. Angesichts der doch sehr breiten Konfidenzintervalle wäre eine Bestätigung in einer größeren Kohorte aber wünschenswert, auch die fehlende Assoziation mit der HCQ-Tagesdosis bzw. dem -Blutspiegel ist kaum plausibel.

Quelle: *Semin Arthritis Rheum* 2024; 66: 152417

SJÖGREN-SYNDROM

Erhöhte Prävalenz mehrerer vestibulärer Störungen

Mehrere Studien, primär Fallberichte und -serien sowie wenige klinische Studien, berichteten über eine mögliche Assoziation zwischen einem Sjögren-Syndrom (SjS) und dem Auftreten von vestibulären Störungen. Taiwanische Experten um Heng-Ching Lin, Taipei, untersuchten in ihrer Studie die Prävalenz von Hörverlust, Tinnitus, Vertigo und plötzlicher Taubheit bei SjS-Patienten und verglichen diese mit einer gematchten Kontrollgruppe.

Auf Basis zweier taiwanischer Datenbanken wurden in die Studie 20.266 SjS-Patienten und 60.798 Propensity Score-gematchte Kontrollen eingeschlossen und mittels multivariater logistischer Regressionsanalysen das Risiko für Tinnitus, Hörverlust, Vertigo und plötzliche Taubheit in beiden Gruppen miteinander verglichen.

Es zeigten sich signifikante Differenzen zwischen der SjS- und Kontrollgruppe sowohl in der Prävalenz von Tinni-

tus (10,1 vs. 6,3 %; $p < 0,001$), Hörverlust (5,6 vs. 3,3 %; $p < 0,001$), Vertigo (4,6 vs. 3,2 %; $p < 0,001$) und auch plötzlicher Taubheit (0,8 vs. 0,6 %; $p < 0,001$). Eine multiple logistische Regression ergab eine für SjS-Patienten größere Tendenz für einen Tinnitus (Odds Ratio, OR 1,690, 95% KI 1,596-1,788), plötzliche Taubheit (OR 1,368, 95% KI 1,137-1,647), Hörverlust (OR 1,724, 95% KI 1,598-1,859) und Vertigo (OR 1,473, 95% KI 1,360-1,597) im Vergleich zur Kontrollgruppe nach Adjustierung auf Alter, Einkommen, Region,

Stadt/Land, Typ-2-Diabetes, Hypertonie, Hyperlipidämie und rheumatoide Arthritis.

Die Take-Home-Message ist somit, dass Rheumatologen bei SjS-Patienten mit einer erhöhten Häufigkeit vestibulärer Erkrankungen zu rechnen haben und dies bei der Patientenaufklärung berücksichtigen sollten.

Quellen: *RMD Open* 2024;10(1): e003308

KUTANE SARKOIDOSE

Positive Effekte der mTOR-Inhibition mit Sirolimus

Bei der Sarkoidose sind die Therapieoptionen bei unzureichender Wirksamkeit von Glukokortikoiden (GK) limitiert. Ein österreichisches Team um Georg Stary, Wien (Österreich), wies bei Patienten mit persistierender aktiver, GK-refraktärer kutaner Sarkoidose in einer Pilotstudie positive Langezeiteffekte einer kurzfristigen Behandlung mit dem mTOR-Inhibitor Sirolimus nach.

In die monozentrische, randomisierte Studie wurden 16 Patienten mit persistierender aktiver kutaner Sarkoidose eingeschlossen (37 % Männer, median 54 Jahre). Die Crossover-Studie umfasste eine placebokontrollierte, doppelblinde, topische und eine einarmige systemische Phase über jeweils 4 Monate mit denselben Patienten. Initial erhielten die Teilnehmer 2x täglich 0,1 %-iges topisches Sirolimus in Vaseline oder Placebo (nur Vaseline) sowie nach einer Washout-Phase alle Teilnehmer (nach einer 6 mg-Sättigungsdosis) 1x täglich oral eine 2 mg Sirolimus-Lösung mit dem Ziel einer Serumkonzentration von 6 ng/ml. 14 Patienten starteten randomisiert die topische Therapie, zwei wurden

direkt systemisch behandelt. Primärer Endpunkt war die Veränderung im Cutaneous Sarcoidosis Activity and Morphology Index (CSAMI) nach der topischen oder systemischen Therapie.

Die topische Therapie führte nicht zur Verbesserung kutaner Läsionen (Effektstärke -1,213, 95% KI -2,505 bis 0,079; $p=0,066$). Dagegen resultierte die systemische Therapie in einer klinischen und histologischen Verbesserung der Hautläsionen bei 70 % (7/10) der Patienten (Effektstärke median -7,0, 95% KI -16,5 bis -3,0; $p=0,018$). Ein Ansprechen auf systemisches Sirolimus war bei vielen Morphologien der kutanen Sarkoidose (Papeln, Knoten, Plaques, Narben und

Tattoo-assoziiert) gegeben mit einem anhaltenden Effekt über mehr als ein Jahr, nachdem die Therapie gestoppt wurde. Es wurden dabei keine schweren unerwünschten Ereignisse und Todesfälle verzeichnet. Somit könnte eine kurzzeitige systemische Sirolimus-Therapie eine wirksame, sichere Option für Patienten mit persistierender GK-refraktärer Sarkoidose darstellen. Eine mögliche Effektivität dieser Therapie bei granulomatöser Entzündung sollte in großen, multizentrischen, randomisierten Studien untersucht werden. ○

Quelle: *Lancet Rheumatol* 2024; 6(2): e81-e91

POLYARTERITIS NODOSA

Klinische Charakteristika und Outcomes im Fokus

Zu den seltenen Vaskulitiden gehört die Polyarteriitis nodosa (PAN). Angesichts eher dürftiger Daten zu Demografie, klinischen Eigenschaften, Krankheitsverlauf und Überleben initiierte die internationale GLOBAL-PAN-Kollaboration um Peter A. Merkel, Philadelphia (USA), eine große Studie, in die zwischen 1990 und 2020 PAN-Patienten aus Beobachtungskohorten aus neun Ländern in Europa, Japan und Nordamerika eingeschlossen wurden.

Analysiert wurden Daten bezüglich Organbeteiligung, Rezidiven, PAN-assoziiertem Damage und dem Überleben. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Hepatitis B-assoziiierter PAN ($n=12$) und zwei monogenetischen Erkrankungen (PAN „mimcs“), die Adenosin-Deaminase 2-Defizienz ($n=16$) und familiäres Mittelmeerfieber ($n=11$). Die Gesamtkohorte umfasste 358 Patienten (48,6 % Frauen), davon litten 282 an einer systemischen PAN (sPAN) und 76 an einer kutanen PAN (cPAN). In 25 Fällen war der Krankheitsbeginn im Jugendalter, das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 44,3 Jahre.

Konstitutionelle Symptome (71,5 %), kutane Beteiligung (70,5 %), muskuloskelettale Befunde (69,1 %) und periphere Neuropathien (48,0 %) waren häufige Manifestationen. In der Gruppe der Patienten mit sPAN wurde eine gastrointestinale (GI) Beteiligung bei 52,2 % und eine Proteinurie >400 mg/Tag bei 11,2 % festgestellt. Während des medianen Follow-up über 59,6 Monate kam es bei 48,5 % der Patienten zu einem Rezidiv (Zeit bis zum ersten Rezidiv: 1. Jahr 18,8 %, 5. Jahr 36,6 %, 10. Jahr 49,8 %). Für sPAN betragen die 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten 97,1 %, 94,0 % und 89,0 %, unabhängige Prädiktoren für die Mortalität

waren (bei Diagnose) ein Alter ≥ 65 Jahre (Hazard Ratio, HR 3,85; $p=0,02$) und Serum-Kreatinin >140 $\mu\text{mol/l}$ (HR 4,93; $p=0,005$), sowie GI-Manifestationen (HR 3,39; $p=0,03$) und eine ZNS-Beteiligung (HR 3,56; $p=0,02$). Die GLOBAL-PAN-Studie unterstreicht die Komplexität des Krankheitsbildes. Angesichts häufiger Rezidive gibt es bei der Therapie noch offene Fragen. Hilfreich sind die jenseits der Nierenschädigung in der Studie identifizierten Prädiktoren für die Sterblichkeit bei systemischer PAN. ○

Quelle: *Arthritis Rheumatol* 2024; doi: 10.1002/art.42817

EOSINOPHILE GRANULOMATOSE MIT POLYANGIITIS

Positive Phase-III-Studie zu Benralizumab

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) stellte die Zulassung des Interleukin (IL)-5-Antikörper Mepolizumab einen wichtigen Schritt nach vorne dar, der sich auch in den aktuellen EULAR-Empfehlungen zu ANCA-Vaskulitiden widerspiegelt. So wird Mepolizumab bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne eine organ- oder lebensbedrohende Erkrankung sowohl in der Remissionsinduktion als auch -erhaltung empfohlen. Nachdem sie sicherlich zu den Highlights der ACR Convergence 2023 in San Diego zählte, publizierten nun Michael E. Wechsler, Denver (USA), und Kollegen die Ergebnisse der Phase-III-Studie MANDARA zum Vergleich des IL-5-Rezeptorinhibitors Benralizumab mit Mepolizumab bei refraktärer bzw. rezidivierender EGPA.

Bei der EGPA stellen orale Glukokortikoide (GK) und Immunsuppressiva (IS) weiterhin die Basis der Standardversorgung (SoC) dar. Ihr Langzeitgebrauch ist jedoch mit unerwünschten Ereignissen assoziiert und auch Rezidive sind relativ häufig. In der multizentrischen, 52-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Parallelgruppen-Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie MANDARA wurde bei rezidivierenden oder refraktären EGPA-Patienten auf einer SoC die Effektivität und Sicherheit des ebenfalls bereits bei schwerem eosinophilen Asthma zugelassenen Benralizumab und dem IL-5-Inhibitor Mepolizumab (das einzige für EGPA zugelassene Medikament) untersucht bzw. verglichen.

In die Studie eingeschlossen wurden 140 erwachsene Patienten (im Mittel 52,3 Jahre, 60 % Frauen) mit einer dokumentierten EGPA basierend auf Asthma und Eosinophilie und ≥ 2 zusätzlichen EGPA-Merkmalen sowie einer anamnestisch rezidivierenden oder refraktären Erkrankung, die eine stabile Therapie mit oralen GK ($\geq 7,5$ mg/Tag) mit oder ohne stabiler Gabe von Immunsuppressiva für ≥ 4 Wochen vor Randomisierung erhielten. Im Verhältnis 1:1 wurden die Patienten für 52 Wochen auf s.c. Benralizumab 1x 30 mg oder s.c. Mepolizumab 3x 100 mg alle 4 Wochen randomisiert, orale GK wurden nach erreichter Krankheitskontrolle reduziert. Primärer Endpunkt war der Anteil von Patienten in einer Remission (definiert als Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] = 0 und GK-Dosis ≤ 4 mg/Tag) in den Wochen 36 und 48 (präspezifizierte Nicht-Unterlegenheits-Marge -25 Prozentpunkte). Als sekundäre Endpunkte wurden die Remissionsdauer, Zeit bis zum ersten Rezidiv, Einnahme oraler GK, Eosinophilen-Zahl und Sicherheit erfasst.

Die adjustierte Remissionsrate betrug in den Wochen 36 und 48 59,2 % unter Benralizumab vs. 56,5 % unter Mepolizumab ($\Delta 2,71$ %, 95% KI -12,54 bis 17,96; $p=0,7278$), was eine Nicht-unterlegenheit (aber nicht Überlegenheit) von Benralizumab gegenüber Mepolizumab bestätigte. Einen isolierten BVAS = 0 erreichten 83,0 vs. 84,2 %, eine GK-Dosis ≤ 4 mg/Tag 62,1 vs. 57,9 % der Patienten. Im Hinblick auf eine 100 %-Reduktion der GK-Dosis (initial 11 mg/Tag) von Woche 48-52 zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Benralizumab (41,4 vs. 25,8 %; $p=0,041$) (Abb.), häufiger gelang auch eine Reduktion um ≥ 50 % (86,1 vs. 73,9 %). Die Remissionsdauer, Zeit bis zum ersten Rezidiv

und Rezidivraten (jeweils 30 %) waren vergleichbar. Die mittlere Eosinophilen-Zahl sank unter Benralizumab von zu Baseline 306,0 auf 32,4/ μl in Woche 52 und unter Mepolizumab von 384,9 auf 71,8/ μl . Zu unerwünschten Ereignissen (UE) kam es bei 90,0 % der Patienten unter Benralizumab vs. 95,7 % unter Mepolizumab, meist handelte es sich um COVID-19 (21,4 vs. 27,1 %), Kopfschmerzen (17,1 vs. 15,7 %) und Arthralgien (17,1 vs. 11,4 %). Schwere UE traten bei 5,7 vs. 12,9 % der Teilnehmer auf, bei 2 Patienten auf Mepolizumab führten diese zu einem Therapieabbruch.

Kompakt

Die MANDARA-Studie belegt in der Remissionsinduktion von Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA eine Nichtunterlegenheit von Benralizumab versus Mepolizumab (in Kombination mit SoC) sowie stärkere Reduktion des Steroidbedarfs. Angesichts einer recht guten Verträglichkeit erscheint eine spätere Zulassung recht wahrscheinlich. ○

Quelle: *N Engl J Med* 2024; 390(10): 911-921

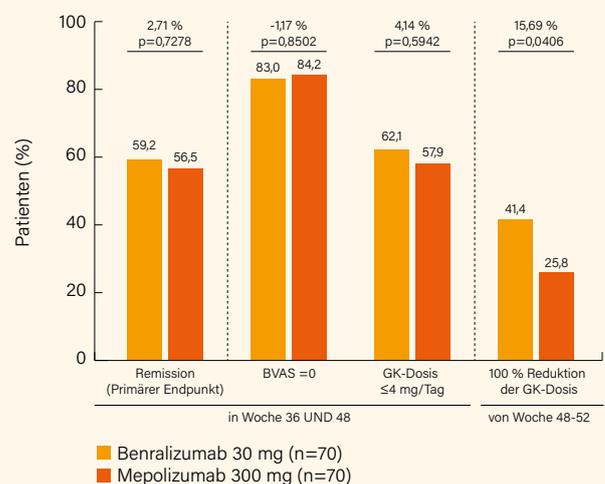


Abb.: MANDARA-Studie: zum Vergleich von Benralizumab und Mepolizumab bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer EGPA

RHEUMA UPDATE 2024

Highlights aus der Rheumatologie

Auch in diesem Jahr nahmen via Livestream oder in der Rheingoldhalle in Mainz über 1.000 Ärzte aus dem deutschsprachigen Raum am 19. Rheumatologie-Update-Seminar vom 15.-16. März 2024 teil. Den Schwerpunkt der Veranstaltung unter der Leitung von Prof. Dr. Elisabeth Märker-Hermann, Wiesbaden, Prof. Dr. Andrea Rubbert-Roth, St. Gallen (Schweiz), Prof. Dr. Bernhard Manger, Erlangen, und Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Gießen/Bad Nauheim, bildeten relevante Publikationen aus dem Vorjahr. Mit „Rheuma und Haut“ und „Rheuma und Atemwege“ gab es erneut zwei „Hot Topics“.



Über Neuigkeiten zur Pathogenese und Immunologie berichtete Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Gießen/Bad Nauheim. Weiter diskutiert werden COVID-19-induzierte Autoantikörper (z. B. ANA, Anti-dsDNA, ACPA), die aber wohl keinen Einfluss auf das klinische Outcome haben. Bei rheumatoider Arthritis (RA) wurden zwei neue Peptidantigene identifiziert, die bei ca. 20 % der RF/ACPA-negativen Patienten binden. Der Übergang von Psoriasis zur Psoriasis-Arthritis (PsA) ließe sich anhand eines Panels von DNA-Methylierungsmarkern (AUC 0,97!) recht sicher vorhersagen, praxistauglich ist dies aber nicht. Dies gilt auch für Transkriptom-Analysen zur Prädiktion des Lymphomrisikos beim Sjögren-Syndrom. Vor Auftreten eines Lymphoms wurden Gene der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) und APRIL überexprimiert. Bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) waren ANCA-Muster signifikant mit Schüben assoziiert. Fortschritte zu vermeiden sind bei der Vorhersage des Ansprechens auf TNF-Inhibitoren (TNFi) mittels Zellsignaturen, dem Mechanismus der Nierenprotektion durch SGLT2-Inhibitoren sowie warum JAK-Inhibitoren das Herpes Zoster-Risiko erhöhen.

Rheumatoide Arthritis

Die Diagnostik und Komorbiditäten bei RA erörterte Prof. Dr. Klaus Krüger, München. Auf eine HWS-Beteiligung ist, obwohl heute selten, bei langjährigen Fällen weiter zu achten. Insuffizienzfrakturen im Fuß sind bei RA-Patienten häufig, bei Fußschmerzen ist eine MRT ratsam. Fast alle extraartikulären Manifestationen, auch die interstitielle Lungenerkrankung (ILD), sind (im Biologika-Zeitalter) seltener geworden. Die Prognose der RA-ILD ist weiter schlecht, auf die klassischen Risikofaktoren (i. e. Männer, hohes Alter, Symptombdauer, Rauchen, Seropositivität, CRP) ist unbedingt zu achten. Nach wie vor ist das kardiovaskuläre (CV) Risiko hoch, aber fast nur noch durch traditionelle Risikofaktoren bedingt. Durch eine konsequente Treat-to-target (T2T)-Strategie – das Ziel muss generell Remission sein – kann es weitgehend eliminiert werden. Zu beachten sind unter Leflunomid gehäufte Fälle eines Vorhofflimmerns.

Überaus hilfreich sind die EULAR Points to consider zu Malignomen (1): Nach dem Abschluss einer Malignomtherapie sollte eine aktive RA umgehend wieder mit DMARDs behandelt werden, nach soliden Tumoren sind TNF- und IL-6Ri erste Wahl, nach hämatologischen Malignomen Rituximab. Abatacept und JAKi sollten aufgrund eines geringfügig erhöhtes Risiko nur bei fehlenden Alternativen zum Einsatz kommen (andere bDMARDs sind abgesehen von Hautmalignomen unbedenklich). Bei einer laufenden Tumorthherapie und DMARD-Bedarf ist ein onkologisch-rheumatologisches Konsil nötig. Ein leicht erhöhtes Risiko für Hautmalignome besteht auch unter Methotrexat (MTX). Obwohl sehr selten, sollte eine paraneoplastische Arthritis als Differenzialdiagnose nicht außer Acht gelassen werden. Japanische Daten weisen vor Beginn einer DMARD-Therapie auf den langfristigen Nutzen eines CT-Tumorscreenings hin, dies dürfte aber strittig sein.

Bezüglich des von Prof. Dr. Andrea Rubbert-Roth, St. Gallen (Schweiz), berichteten Updates zur RA-Therapie steht jenseits der neuen EULAR-Empfehlungen (2) vermehrt die Sicherheit im Fokus. Zu beachtende Wechselwirkungen und individuelle Parameter wie Nierenfunktion und Alter beleuchtet eine aktuelle Veröffentlichung von DGRh-Experten. (3) Mit APPIPRA und ARIAA zeigten zwei klinische Studien, dass eine zeitlich limitierte Frühintervention mit Abatacept die Entwicklung ei-

ner RA verhindern bzw. verzögern kann – für die Praxis ist dies noch keine Option, bei Hochrisikopatienten für RA (z. B. hohe ACPA-Titer, breite Serotypenabdeckung; *Abb. 1*) könnte es aber künftig interessant sein. In puncto MTX empfiehlt sich ein aggressiverer Einstieg (rascheres Ansprechen, seltener Therapie- eskalation), bei oraler, hochdosierter Gabe (25 mg) ist nach der indischen SMART-Studie eine Split- der Einzeldosis überlegen. Unter MTX profitieren nur Männer von einem reduzierten CV-Risiko. Bei Männern mit Kinderwunsch erwies sich MTX in der iFAME-MTX-Studie als in puncto Fertilität unbedenklich.

Bei Remission unter MTX plus b/tsDMARD erhöhte das Absetzen von MTX über 18 Monate das Risiko für deren Verlust um ca. 10 %. Die NORD-STAR-Studie wies bei längerer Beobachtung über 48 Wochen nun doch signifikante Vorteile der Kombination aus bDMARDs und MTX gegenüber csDMARDs inklusive MTX als RA-Ersttherapie nach – ob dies Auswirkungen auf künftige EULAR-Empfehlungen haben wird, bleibt abzuwarten. In der ARCTIC-REWIND-Studie zeigte sich ein erhöhtes Risiko für den Verlust von Remission nach Absetzen von TNFi trotz fortgeführten csDMARDs (eine Dosisreduktion dürfte oftmals besser sein). Wohl Vorteile gegenüber TNFi haben IL-6Ri bei RA-Patienten mit „disproportionate pain“ (Zahl der TJC ≥ 7 vs. SJC). Ein weiterer Punkt: Die Unterscheidung B-Zell-arm vs. B-Zell-reich nach Synovialis-Biopsie ist nicht prädiktiv für eine nachfolgende bDMARD-Therapie (Rituximab oder Etanercept bzw. Tocilizumab) nach csDMARD-Versagen.

Zu den JAKi: In einer Post-hoc-Analyse zu ORAL Surveillance zeigte sich, dass Patienten ≥ 65 Jahre und (jemals) Raucher ein unter Tofacitinib vs. TNFi erhöhtes Risiko für Malignome, MACE, venöse Thromboembolien (VTE) und Tod aufweisen (Hazard Ratio, HR 1,41-5,19), bei solchen < 65 Jahre und die nicht rauchten, war dies nicht der Fall. Nach Versagen auf einen ersten JAKi scheint nach Ergebnissen der JAK-pot-Studie gerade bei Ineffektivität als Absetzgrund das Cycling besser als das Switching auf bDMARDs zu sein. Neue RA-Therapien sind erst in einigen Jahren realistisch, vielversprechend sind der PD1-Agonist Peresolimab, ABBV-373 (ein Adalimumab/Glukokortikoidrezeptormodulator-Konjugat), der Anti-TNF α -Nanokörper Ozoralizumab, JAK-1/TYK-2i TTL-018, BlyS/APRIL-Antikörper Telitacept und der selektive FcRn-Blocker Nipocalimab.

Arthrose, Schmerz und Fibromyalgie

Die Arthrose lässt sich zu ca. 50 % genetisch erklären, etwa 20 % trägt ein hoher BMI dazu bei, erläuterte Prof. Dr. Christoph Baerwald, Leipzig. Problematisch ist, dass Zell-basierte Therapien weiter den Nachweis einer besseren Wirksamkeit als i.a. Glukokortikoide (GK) schuldig bleiben. Neue DMOAD sind in Entwicklung, vielversprechend erscheint z. B. das Angiotensin-3-Derivat LNA043, dass eine Knorpelregeneration ermöglichen könnte. Zu erwähnen sind noch die aktuellen ACR-Empfehlungen zum optimalen Zeitpunkt einer TEP bei Gon- oder Coxarthrose bei allerdings geringen Evidenzgraden. So sollte eine TEP nur bei schlecht eingestelltem Typ-2-Diabetes oder

Nikotinabusus verschoben werden, sonst spricht vieles dafür, eine elektive TEP nicht hinauszuzögern.

In puncto Schmerz bieten JAKi die Möglichkeit, im ZNS das/ die Schmerzerleben/-verarbeitung zu reduzieren. Bei älteren Patienten könnte Gabapentin eine Alternative zu Opioiden darstellen. Bei Arthrose sind hingegen unter Cannabinoiden keine schmerzlindernden Effekte nachweisbar. Neue Medikamente zur Akutschmerztherapie sind in Entwicklung, so z. B. der selektive NaV 1.8 Kanal-Blocker VX-548. Angesichts ihrer komplexen Pathogenese bleibt die Therapie der Fibromyalgie schwierig. Stets zu erwägen ist eine kognitive Verhaltenstherapie (KVT), bei Depression und Schmerzen finden sich auf der medikamentösen Schiene die relativ besten Daten für Duloxetin, bei Schlaf, Fatigue und Lebensqualität für Amitriptylin.

Infektionen und COVID-19

Mit Infektionen befasste sich Prof. Dr. Christian Kneitz, Schwerin. Er erinnerte daran, dass bei Riesenzellarteriitis (RZA) schon frühzeitig ein erhebliches Infektionsrisiko besteht. Beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) gibt es in puncto (schwere) Infektionen positive Sicherheitsdaten zu Belimumab. Sehr hoch ist das Risiko beim VEXAS-Syndrom, vor allem bei älteren Patienten, solchen mit p.Met41Val-Mutation und unter JAKi (die hier eigentlich gut wirken). Die gebotene Infektionsprophylaxe wird durch häufige atypische Infektionen erschwert. Bei RA vermindern eine optimale Krankheitskontrolle und Besserung von Frailty das Infektionsrisiko. JAKi sind bezüglich schwerer Infektionen und Herpes Zoster riskanter als TNFi, dies vor allem bei älteren RA-Patienten. Jenseits von Candida-Infektionen ist das Infektionsrisiko unter IL-17- oder IL-23i bei PsA bzw. axialer Spondyloarthritis (axSpA) gering. Nicht zu vernachlässigen ist das Tb-Screening, bei IL-17i ist fraglich, ob es viel Sinn macht. Bei Infektionen unter intensiver Immunsuppression sollte auch an eine Fungämie gedacht werden. Eine PJP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol ist unter Rituximab je nach Konstellation (Alter, AAV, Lungenbeteiligung, GK-Dosis) bezüglich Nutzen und Risiko →

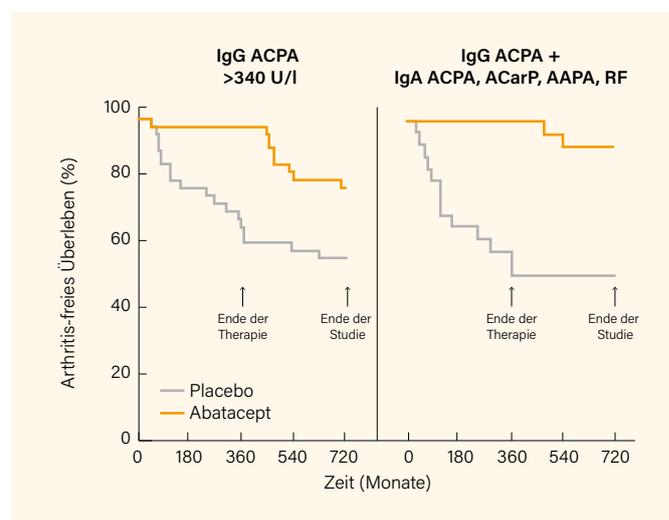


Abb. 1: APPIPR-Studie: Geringeres RA-Risiko unter Abatacept bei ACPAhi-Patienten und breitem Autoantikörperpanel

ko abzuwägen. Bei RA könnte eine niedrigere Rituximab-Dosis erwogen werden.

Im Hinblick auf COVID-19 ist mit der Omikron-Ära eine Entspannung eingetreten, die Mortalität bei Rheumaerkrankungen bleibt aber erhöht, so auch das Risiko von Post-/Long-COVID. Auf einen aktuellen Impfstatus (möglichst 4. Impfung) ist daher zu achten, eine kurze Pausierung von z. B. MTX vor der Impfung sollte bei stabiler Krankheitskontrolle erwogen werden. Bei einer COVID-19-Infektion bleibt Paxlovid unter Beachtung neuer Warnhinweise eine Option.

Pädiatrische Rheumatologie

Neue Erkenntnisse aus der Kinderrheumatologie referierte Prof. Dr. Gerd Horneff, Sankt Augustin. Bei der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) bietet s.c. MTX keinen Vorteil gegenüber der oralen Gabe, generell verlängert MTX das Drug-survival von Biologika (TNFi, Tocilizumab). Neu zugelassen wurde Baricitinib, bei Enthesitis-assoziiierter Arthritis sowie juveniler PsA zudem Secukinumab. Die PREVENT-JIA-Studie spricht bei klinischer Remission für eine Biomarker-gesteuerte Entscheidung (hsCRP, S100A12) zum Pausieren oder Fortsetzen von Biologika. Hilfreich sind neue Empfehlungen einer interdisziplinären Expertengruppe zum Management von Kiefergelenkbefall und des ACR, die sich auch der Oligoarthritis widmen. (4, 5)

Bei systemischer JIA sollten Biomarker (S100 MRP8/14) zur Diagnose genutzt werden, bei früher Erkrankung ist auch eine HLA-DRB1*15-Typisierung sinnvoll (Hypersensitivität zu IL-1/IL-6Ri!). Ferner ist auf „red flags“ für eine sJIA-assoziierte ILD wie Eosinophilie zu achten. Frühdiagnose und Therapie (Steroide, Hochdosis-IVIG, i.v. Anakinra) des Makrophagenaktivierungssyndroms (MAS) bei Kindern werden durch ACR/EULAR-Empfehlungen erleichtert (6), eine neue Option bei MAS wäre Emapalumab, das aber wahrscheinlich nicht verfügbar wird. Infliximab (lokal) scheint bei Kalzinose bei juveniler Der-

matomyositis (DM) wirksam zu sein, ebenso auch bei Kindern mit Morbus Kawasaki und einem Koronaraneurysma schon bei der Diagnose. Stetig im Wachsen begriffen ist die Anzahl von Autoinflammationssyndromen, aktuelle ACR/EULAR-Empfehlungen gibt es hier zu den Inflammasomopathien und Interferonopathien. (7, 8)

Hot topic: Rheuma und Haut

Zum Thema Rheuma und Haut referierte Prof. Dr. Prof. Bernhard Manger, Erlangen. Bei RA ist auf die Differenzialdiagnosen von Rheumaknoten und eine medikamentös (meist unter MTX) induzierte Nodulose zu achten. Bei PsA und SpA häufige Hauterscheinungen sind neben Psoriasis vulgaris auch Hidradenitis suppurativa, Pyoderma gangraenosum, Balanitis circinata und Keratoderma blenorrhagicum. Beim SLE sind akut (20-60 %), subakut (10-15 %) und chronisch kutaner LE (10-20 %, meist diskoid) und Subtypen zu unterscheiden. Als neuer Therapieansatz bei kutanem LE (auch ohne SLE) schält sich Anifrolumab heraus. Bei DM kommt es auf die Differenzierung von klinischen Manifestationen und Prognose nach dem Autoantikörperstatus (TIF-1 γ , NXP-2, MDA-5, SAE, Jo-1 und PMScl) an. Systemische Sklerose (SSc) ist durch ein typisches klinisches Bild gekennzeichnet, zu differenzieren sind „Scleroderma mimics“. Bei Vaskulitis gibt es kutane Manifestationen je nach Größe und Lage der entzündeten Hautgefäße, jenseits von AAV (Kokain/Levamisol-induzierte Vaskulopathie als Differenzialdiagnose) ist an IgA-Vaskulitis und kryoglobulinämische Vaskulitis zu denken. Bei RZA sind vor allem Kopfhaut- aber auch Zungennekrose mit Visusverlust assoziiert. Auf dem Schirm haben sollte man auch neutrophile Dermatosen, so die neutrophile urtikarielle Dermatoze, das Sweet-Syndrom (auch im Rahmen des VEXAS-Syndroms), die Pyoderma gangraenosum und autoinflammatorische Erkrankungen der Keratinisierung.

Axiale Spondyloarthritis

Die axSpA wird laut PD Dr. Uta Kiltz, Herne, vermutlich durch eine Interaktion zwischen genetischen Komponenten und dem Mikrobiom verursacht. Die Zusammensetzung der Darmmikrobiota wird dabei durch den HLA-B-27-Status beeinflusst, aber auch durch den Erkrankungsbeginn, die Genetik, die Höhe der Krankheitsaktivität und externe Faktoren (z. B. Rauchen). Auch wenn praktisch noch nicht anwendbar, ist die Prävalenz und Diversität der taxonomischen Einheiten zu Baseline prädiktiv für das Therapieansprechen auf TNFi. Besonders im Frühverlauf sind die Wirbelsäulenbeweglichkeit und die körperliche Funktionsfähigkeit wichtige Outcomes. Letztere, sowie hohe Krankheitsaktivität üben einen stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität als strukturelle Schäden aus. Negativ wirkt sich auch die bei axSpA-Patienten häufiger vorliegende Adipositas aus. In Bezug auf die Diagnostik ist die diagnostische Aussagekraft struktureller MRT-Marker bei Frauen mit axSpA gering, was zur Diagnoseverzögerung beitragen dürfte. Aktive entzündliche Läsionen zeigen bei beiden Geschlechtern eine vergleichbare Leistung, die Aussagekraft ist aber der der struk-

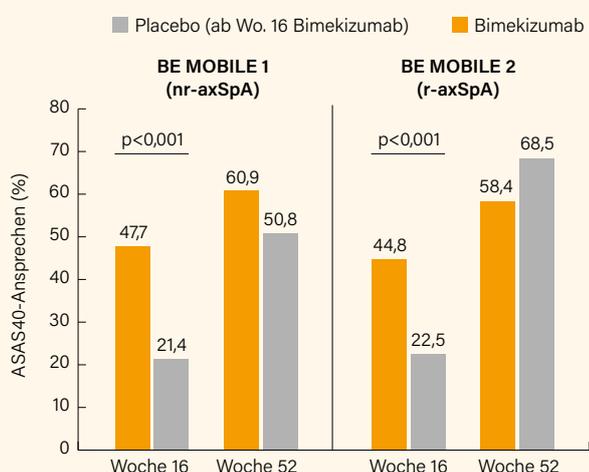


Abb. 2: BE MOBILE 1/2-Studie: ASAS40-Ansprechen unter Bimekizumab bei nr-/r-axSpA in Woche 16 und 52

turellen Läsionen unterlegen. Trotz dünner Datenlage scheint die Mortalität erhöht zu sein (auch bei Frauen), insbesondere CV-Ursachen schlagen hier zu Buche. Ein Problem bleiben negative Effekte auf die Erwerbstätigkeit und schlechte Erfahrungen am Arbeitsplatz, dies schon zu Beginn, später im Verlauf spielt vor allem Präsentismus eine Rolle.

In Bezug auf die Therapie ist das Ansprechen auf einen zweiten oder dritten TNFi reduziert, dies vor allem bei Wirkverlust, weniger bei unerwünschten Ereignissen als Absetzgrund. Das Erreichen einer Remission ist bei einem Drittel der axSpA-Patienten unter TNFi ein realistisches Ziel. Etwas überraschend war in einer großen skandinavischen Analyse von Registerdaten Secukinumab (das aber auch viel häufiger Second-line eingesetzt wurde) mit einem höheren Infektionsrisiko als TNFi verbunden. Für den neuen IL-17A/Fi Bimekizumab belegen die 1-Jahres-Daten aus BE-MOBILE 1 (nr-axSpA) und BE MOBILE 2 (r-axSpA) ein rasches und über 52 Wochen (ASAS40-Kriterium je ca. 60 %) anhaltendes Ansprechen (Abb. 2). Dasselbe gilt für Upadacitinib, für das positive 1-Jahres-Daten aus der SELECT-AXIS 2-Studie (r-axSpA, bDMARD-Versagen) vorgestellt wurden (ca. 65 % mit ASAS40-Ansprechen in Woche 52).

Psoriasis-Arthritis

Über Neuigkeiten zur PsA berichtete PD Dr. Axel Hueber, Nürnberg. Auch hier scheint die Mortalität erhöht zu sein, nicht aber, wenn auf Komorbiditäten adjustiert wird. Wie bei axSpA ist Bewegung (viele adipöse Patienten) ein Thema, dass sportliche Aktivität und PsA sich vertragen, ist inzwischen gut durch Studien belegt. Immer noch nicht gut vorhersehbar ist der Übergang von Psoriasis zur PsA, immerhin definierte die EULAR jetzt Phasen dieser Transition (Psoriasis mit hohem Risiko, subklinische PsA, klinische PsA) und benannte Risikofaktoren. Während die Prädiktion anhand von DNA-Methylierungsprofilen sehr gut funktioniert (aber in der Praxis nicht umsetzbar ist), kann man das im Internet verfügbare PRESTO-Tool nutzen, das eine AUC von 72,3 und 74,9 % nach 1 bzw. 5 Jahren erreicht.

Zur PsA-Therapie bieten die GRAPPA-Empfehlungen einen guten Leitfadens, das Ziel sollte stets das Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (MDA) sein. Nach dem Versagen eines ersten TNFi scheinen Cycling oder Switching ähnlich effektiv zu sein. Eine attraktive Option wäre bei bDMARD-Versagen auch die Kombination von bDMARDs, die im Falle von Remtolumab (IL-17/TNF-Antikörper) zwar keine bessere Effektivität, aber gute Sicherheit (nicht mehr Infektionen) bot. Eine neuere Idee ist es, bDMARDs (z. B. IL-17- und IL-23i) alternierend als duale Therapie zu erproben, wobei aber noch Fragen etwa zur Dosierung offen sind. Zudem ist auch mit neueren bDMARDs häufig eine MDA erreichbar, so unter Bimekizumab in der BE OPTIMAL-Studie (bDMARD-naiv) nach 52 Wochen von ca. 55 % (Abb. 3), zu achten ist hier auf Candida-Infektionen. Neue orale Substanzen in klinischer Prüfung, die eine gute Effektivität versprechen, sind der TYK-2/JAK-1i Breprocitinib und der IL-17-Ligand Izokibep.

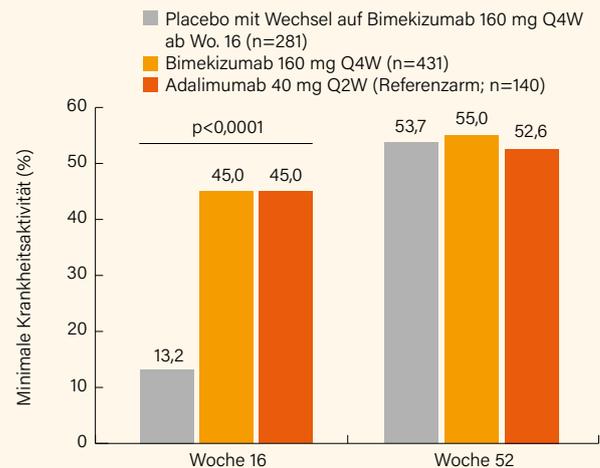


Abb. 3: BE OPTIMAL-Studie: PsA-Patienten mit MDA in Woche 16 und 52 unter Bimekizumab und Adalimumab

Hot topic: Rheuma und Atemwege

Das zweite Hot topic, Rheuma und Atemwege, besprach Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Rostock. Im Fokus stand hierbei Asthma (Typ-2-Inflammation, antientzündliche Therapie im Vordergrund), das von der COPD abzugrenzen ist. Wichtige Typ-2-Marker bei Asthma sind Bluteosinophile, exhalierendes NO (FeNO) und Hinweise auf Allergien gegen typische Aeroallergene (positive Anamnese plus positive IgE-Serologie/Prick-Test). Vor allem bei schwerem Asthma mit Nasenpolypen ist auf eine NSAR-Intoleranz zu achten (Widal/Samter-Trias), die bei unkritischer NSAR-Gabe lebensgefährlich sein kann.

In der Therapie vollzog sich ein Paradigmenwechsel: Ziel ist auch hier jetzt eine dauerhafte Remission ohne systemische GK mit (in Anlehnung an die Rheumatologie) sog. DMAADs. Die drei Säulen sind die individuelle inhalative Therapie (1. inhalatives Steroid, ICS, 2. langwirksames Beta-Mimietikum, LABA, 3. langwirksames Anticholinergikum, LAMA), eine moderne Allergen-Immuntherapie in hoher Dosis (heute präferenziell sublingual = SLIT) und gezielte Therapie mit Biologika wie Tezepelumab (Anti-TSLP), Omalizumab (Anti-IgE), Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab (Anti-IL-5/R) sowie Dupilumab (Anti-IL-4/13). Bei schwerem Asthma werden mit Dupilumab, Mepolizumab und Benralizumab Remissionsraten von ca. 37 % erzielt. Diese „Asthma“-Biologika können gut mit „Rheuma-Biologika“ kombiniert werden und erhöhen nicht das Infektionsrisiko. Zwischen schwerem eosinophilen Asthma und eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) gibt es eine Grauzone: In beiden Indikationen können Mepolizumab und (bald) Benralizumab eingesetzt werden, letzteres wird nach der MANDARA-Studie auch für EGPA zugelassen. Zu beachten ist, dass es unter Dupilumab sehr selten zu schweren Hypereosinophilien und/oder einer EGPA-Demaskierung kommen kann, ein Differenzialblutbild vor/nach Einleitung ist ratsam. Letzteres, aber auch die vorgenannten Biologika, reduzieren bei COPD mit zusätzlicher Typ-2-Inflammation das Risiko von Exazerbationen und verbessern die Asthma-Kontrolle. →

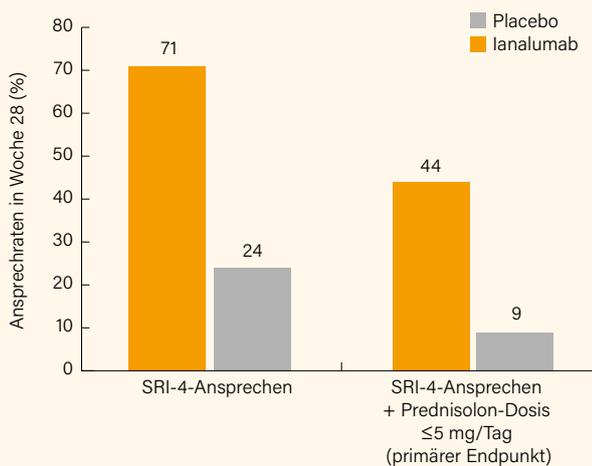


Abb. 4: Phase-II-Studie zu Ianalumab bei aktivem SLE: SRI-4-Ansprechen (plus Steroidreduktion) in Woche 28

Bei der für Rheumatologen primär relevanten Klasse-1 pulmonalen Hypertonie (PH) wird jenseits von Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA), Riociguat, PDE-5i, Prostatylin-Analoga bzw. Selexipag mit Sotatercept s.c. noch im Jahr 2024 eine neue, effektive Therapie zugelassen, die in Phase-III beeindruckende Ergebnisse lieferte. Bei chronischem „Fibrose“-Husten bewirkte orales Morphin (2x 5 mg) eine Abnahme der Hustenfrequenz um 40 % und verbesserte die Lebensqualität.

Systemischer Lupus erythematoses

Das Update zum SLE und Antiphospholipidsyndrom (APS) lieferte Prof. Dr. Christof Specker, Essen. Schwerpunkt war das Update der EULAR-Empfehlungen 2023 (9) zum SLE inklusive Lupusnephritis, LN) und APS. Für quasi alle Patienten ist Hydroxychloroquin (HCQ) gesetzt, GK sollen in der Erhaltungstherapie auf 5 mg/Tag limitiert und möglichst abgesetzt werden. Bei darauf fehlendem Ansprechen oder zu hoher GK-Dosis sollten Immunsuppressiva (MTX, Azathioprin, MMF) oder Biologika (Belimumab, Anifrolumab; beide mit besserer Datenlage) erwogen werden bzw. bei schwerem SLE Cyclophosphamid (CYC) oder Rituximab. Eine detaillierte Lektüre zu den Feinheiten bei aktiver Hautbeteiligung, neuropsychiatrischem SLE, hämatologischen Manifestationen, der Initial- und Erhaltungstherapie bei LN (neu aufgeführt sind Belimumab und Voclosporin; letzteres ist hierzulande wohl bald nur schwer verfügbar) und begleitendem APS ist unerlässlich. Nicht zu vernachlässigen sind auch Impfungen, ein Tumorscreening und supportive Therapien zum Knochen, CV- und Nierenschutz. Noch fehlt eine Empfehlung für SGLT2-Inhibitoren zur Renoprotektion, die Evidenz hierfür nimmt zu. Eine wichtige Erkenntnis aus der STOP BLOQ-Studie: Bei Schwangeren mit Vorgeschichte eines kongenitalen AV-Blocks (cAVB) und Anti-SSA-Antikörpern ≥ 1.000 U/ml (vor allem Ro60) besteht ein hohes cAVB-Risiko.

Zur Therapie: Weiter positive Daten gibt es zu Anifrolumab, das derzeit bei LN in der Phase-III-Studie IRIS geprüft wird, und

künftig eine ähnliche Rolle wie Belimumab spielen könnte. Die Phase-III-Studie REGENCY ist nach guten Phase-II-Daten bei aktiver LN für den Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab angelaufen, ein positiver Ausgang gilt als wahrscheinlich. Erfolgreich in einer chinesischen Phase-III-Studie geprüft wurde das gegen APRIL/BLyS gerichtete IgG1-Fusionsprotein Telitacept bei SLE (SRI-4-Ansprechen von bis zu 80 % in Woche 52), eine Phase-III-Studie in den USA ist angelaufen. Neue Kandidaten bei SLE sind ferner der BLyS/BAFF-Antikörper Ianalumab (SRI-Ansprechen 71 vs. 24 % in Phase-II; *Abb. 4*), der Anti-CD19/Fc γ -Rezeptor-Antikörper Obixelimab, der orale TYK-2i Deucravacitinib, der in zwei Phase-III-Studien (POETYK SLE-1/2) geprüft wird, und – ebenfalls oral – der Toll-like-Rezeptor (TLR)-7/8i Afimetoran, der nun in Phase-II (SLE, kutaner LE) geht. Nur kurz eingegangen sei auf die CAR-T-Zelltherapie bei refraktärem SLE – die Ergebnisse sind weiterhin spektakulär und die Sicherheit bislang gut, Fragezeichen bleiben aber noch. Beim APS sind die neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien (10) zu beachten. Bei APS-Patienten sollte, dies wurde erneut betont, generell auf DOAK verzichtet werden, dies auch ohne Unterscheidung zwischen vorherigen arteriellen oder venösen Thromboembolien.

Sjögren-Syndrom, Myositiden und systemische Sklerose

Mit den anderen Kollagenosen befasste sich Prof. Dr. Gabriela Riemekasten, Lübeck. In der Diagnostik des primären Sjögren-Syndrom (pSS) ergänzen sich der Ultraschall (US) und die Lippenrückenbiopsie. Beim pSS ist sehr auf eine prognoserelevante ILD zu achten, als Risikofaktoren wurden niedrige Albumin-Spiegel, AMA-M2-Positivität, Purpura, ein später und langer Verlauf sowie Tumormarker (KL-6, CA-153, CEA) identifiziert. Das Risiko ist bei Schwangerschaften für Kind und Mutter erhöht, aber gut beschrieben. An neuen Therapien sind neben Ianalumab, Telitacept und den gegen CD40(-Ligand) gerichteten Antikörpern (Dazodalibep, Iscalimab) auch der BTKi Remibrutinib (alle Phase-II) zu nennen. Bei Fatigue ist die nicht-invasive Vagusnervstimulation eine Option, bei Trockenheitssymptomen das Einspritzen autologer Fettstammzellen in die Parotis.

Nun zur Myositis: Hier sollte bei aktiver Anti-MDA-5-positiver DM früh im Verlauf eine Cotrimoxazol-Prophylaxe zur Reduktion der Sterblichkeit erwogen werden. Von größter Bedeutung sind die internationalen IMACS-Empfehlungen zum Tumorscreening, stratifiziert nach Risikoprofil (niedrig, mittel, hoch) mit basalem oder erweitertem Screening, die eine gute Orientierung bieten. (11) Hilfreich sind auch erste Empfehlungen zum Management der ILD bei Myositis, die unbedingt lesenswert sind. (12) Immer mehr Daten gibt es zu JAKi (Tofacitinib) bei refraktärer (juveniler) DM, zu Natriumthiosulfat-Salbe bei Kalzinosen (Kinder sprechen besser an) sowie zu Daratumumab als Reservetherapie bei nekrotisierender Myositis und darüber hinaus – auch die CAR-T-Zelltherapie gewinnt, wie bei SLE und SSc, an Bedeutung.

Bei SSc sind eine Polyarthrit (bis zu 90 %) und auch kardiale Beteiligung (ca. 10 %) häufig. Neu sind eine interdisziplinäre US-Leitlinie zum Vorgehen bei SSc-ILD mit Präferenz für MMF sowie positive Daten zur Kombination aus Rituximab und MMF, die im Vergleich zu einer autologen Stammzelltransplantation ebenso gut abschnitt; bei Patienten mit NSIP-Muster ist diese Kombination der MMF-Monotherapie vorzuziehen. Letzteres könnte auch die Vaskulopathie beeinflussen. HCQ könnte auch bei SSc eine prognostisch günstige Rolle spielen, Nintedanib jenseits der ILD auch bei kardialer Fibrose. Bereits erwähnt wurde das Aufkommen der CAR-T-Zelltherapie bei refraktärer SSc, mit der in Erlangen und Heidelberg gute Erfahrungen gemacht wurden. Ferner gibt es erste Daten zur IVIG bei gastrointestinaler (GI)-Beteiligung hinsichtlich einer schnellen Verbesserung der Pseudoobstruktion, aber auch z. B. die Hautfibrose und digitale Ulzera besserten sich. Deutsche Daten belegen zudem, dass die Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren das Überleben bei SSc-ILD steigerten.

Osteologie und physikalische Medizin

Mit Osteologie und physikalischer Medizin befasste sich Dr. Philipp Klemm, Bad Nauheim. Den Schwerpunkt bildete natürlich die 420-seitige DVO-Leitlinie 2023 zur Osteoporose. (13) Im Vergleich zur Vorversion bleibt es bei der Frakturrisikovorhersage für Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen, der Zeitraum wurde aber von 10 auf 3 Jahre verkürzt. Zielgruppe sind jetzt postmenopausale Frauen (zuvor >50 Jahre) und Männer >50 (zuvor >60) Jahre. Es gibt keine Schwelle mehr zur Diagnostik (zuvor 20 % Frakturrisiko auf 10 Jahre), sondern ein individuelles Case-Finding anhand relevanter Frakturrisikokonstellationen. Statt einer (30 % Frakturrisiko auf 10 Jahre) gibt es nun drei Therapieschwellen: 3-5 % (kann), 5-<10 % (soll) und ≥ 10 % (soll: osteoanabol) auf 3 Jahre. Bei hohem Risiko werden somit osteoanabole Substanzen (Teriparatid, ggf. Romosozumab) präferiert. Einen digitalen Therapierechner der DVO wird es wohl nicht geben, also bleiben nur die Papierversion oder die zumindest bislang geduldete App auf der BVOU-Webseite.

Die zweite wichtige Leitlinie ist jene des ACR zur GK-induzierten Osteoporose, in der für Erwachsene bei sehr hohem Frakturrisiko osteoanabole Medikamente gegenüber Antiresorptiva und bei hohem Risiko im Alter ≥ 40 Jahre Denosumab oder Anabolika bedingt gegenüber Bisphosphonaten empfohlen werden (14) – stets ist hier der Zulassungsstatus für GIOP (und Männer vs. Frauen) zu beachten. Ein Highlight in puncto physikalischer Medizin: Bei Gon- und Coxarthrose sind Training und Schmerztherapie (NSAR/Paracetamol) gleich effektiv, am besten beides kombinieren.

Vaskulitiden

Bei der Polymyalgia rheumatica (PMR) verdichtet sich laut Prof. Dr. Bernhard Hellmich, Kirchheim/Teck, die Evidenz für eine Steroideinsparung mit IL-6Ri. Inzwischen liegen zwei Studien zu Tocilizumab und die (vorzeitig beendete) Phase-III-Studie SAPHYR zu Sarilumab zur Reduktion der Krankheitsaktivität und des GK-Bedarfs bei GK-abhängiger PMR vor; ob letzteres zugelassen wird, ist noch offen – eine neue Leitlinie wird für Ende 2024 erwartet. Eine weitere Option wäre Tofacitinib, zu dem positive Daten einer kontrollierten Pilotstudie bei zuvor unbehandelter PMR vorliegen – weitere Studien (bei GK-abhängiger PMR) sind abzuwarten.

Bei der RZA ist das Update der EULAR-Empfehlungen zur Bildgebung (15) zu nennen: Diagnostischer Standard bleibt der US, neu ist, dass auch die A. axillaris immer untersucht werden sollte. Sonst gibt es wenig Änderungen, so auch noch keine Empfehlungen zum Einsatz von US-Scores, jene zur Therapiekontrolle blieben vage. Unklar bleibt auch, ob angesichts des Risikos für Aortenaneurysmen ein Screening mittels PET und/oder CT (bei allen oder mit Aortitis in PET) sinnvoll wäre. Highlight in Sachen Therapie war die erfolgreiche Phase-II-Studie TitAIN mit Secukinumab, große Phase-III-Studien zum IL-17Ai sowie zu Upadacitinib laufen derzeit noch.

Abschließend zu den AAV: Bei Granulomatose mit Polyangiitis bzw. mikroskopischer Polyangiitis (GPA/MPA) sind nach der PEXIVAS-Studie reduzierte GK-Dosen in der Remissionsinduktion Standard, ein Vorgehen, dass die 2-Jahres-Daten der LoVAS-Studie jetzt bestätigen. Offen bleibt, ob, und wenn ja, wann eine hochdosierte Methyl-Prednisolon-Pulstherapie nötig ist sowie wie lange eine GK-Therapie nach dem Erreichen der Remission erforderlich ist. Eine gepoolte Analyse über alle drei MAINRITSAN-Studien zu Rituximab ergab, dass es in der Remissionserhaltung weniger Rezidive als Azathioprin bietet, dass eine regelmäßige Therapie alle 6 Monate besser als eine Biomarker-getriggerte Gabe ist und diese über mindestens 18 Monate erfolgen sollte, bei Risikopatienten auch länger über 36 Monate. Ob sie noch länger Sinn macht, ist unklar, auch fehlt es weiterhin an klaren Prädiktoren für Rezidive.

Last but not least: Bei EGPA ist auf Basis der kürzlich publizierten Phase-III-Studie MANDARA (direkter Vergleich mit Mepolizumab) mit einer baldigen Zulassung des IL-5Ri Benralizumab zu rechnen. ○

Quelle: 19. Rheumatologie-Update-Seminar, Mainz/Livestream, 15./16. März 2024

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

PRAXISABGABE

NEU

INTERNISTISCH-RHEUMATOLOGISCHE PRAXIS IN OLDENBURG (OLDBG)

Nach 30jähriger Tätigkeit in meiner gut etablierten Praxis suche ich zum 1.1.2025 eine/n Nachfolger/in. Die Praxis wird bisher als Einzelpraxis geführt, kann aber alternativ auch als Basis für eine Gemeinschaftspraxis oder Praxisgemeinschaft dienen. In Oldenburg gibt es zusätzlich 1,5 freie Rheumatologensitze. Die KVN unterstützt jeden Sitz mit 50.000 Euro. Oldenburg ist eine wachsende weltoffene Universitätsstadt mit 175.000 Einwohnern.

Kontakt: Dr. Dagmar Richter
dag.rich@web.de
Tel. 0441 86077

NEU

PARTNER/-IN FÜR RHEUMATOLOGISCHE SCHWERPUNKTPRAXIS IN REUTLINGEN

BAG mit 2,5 Sitzen – Möglichkeit der kollegialen Vertretung. MFA-Team mit 2 RFAs. Zentral gelegene und gut ausgestattete Praxis, Röntgen-Möglichkeit im Hause.

Kontakt: Dr. Christiane Hartmann
hartmann.christiane@t-online.de
Tel. 0170 5536783

RHEUMATOLOGISCHE SCHWERPUNKTPRAXIS IN WILHELMSHAVEN/FRIESLAND

Für die Rheumatologische Schwerpunktpraxis mit 2 Arztsitzen in Wilhelmshaven und am Nordwestkrankenhaus Sanderbusch suchen wir Nachfolger. Große küstennahe Versorgungsregion für Wilhelmshaven/Friesland/Wesermarsch mit großem Patientenaufkommen. Es besteht eine Einbettung in das Rheumanetz Weser-Ems. Die nächsten Schwerpunktpraxen liegen in Oldenburg, Aurich und Geestland bei Bremerhaven/Cuxhaven. Die Kassensitze werden frei zum Ende 2023 und im Laufe von 2024. Es besteht eine kooperative Laborlösung im Klinikum Sanderbusch.

Kontakt: Prof. W.J. Mayet
mayet@sanderbusch.de
Priv. Doz. Dr. T. Schleiffer
schleiffer-whv@t-online.de

STELLENANGEBOTE

NEU

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

gesucht für unsere internistisch-rheumatologische Praxisgemeinschaft, im schönen Hamburg-Poppenbüttel.

Kontakt: Schwerpunktpraxis für Rheumatologie
Dr. med. Hauke E. Heintz
Kritenborg 7, 22391 Hamburg
Tel. 040/6979-7022
info@hamburger-rheumatologe.de
www.hamburger-rheumatologe.de

NEU

VERSTÄRKUNG FÜR INTERNISTISCH-RHEUMATOLOGISCHE PRAXIS IN BAD HOMBURG

Ich suche für meine gut etablierte internistisch-rheumatologische Praxis im Zentrum von Bad Homburg:

1. WB-Assistent/in Innere Medizin und Rheumatologie (18 Monate Weiterbildungsermächtigung)
2. FA/FÄ für Innere Medizin und Rheumatologie

Ich biete: eine übertarifliche Bezahlung | freundliches, kollegiales Team | sehr familienfreundliche Arbeitszeiten

Praxisausstattung: OIII-Labor, Ultraschallsonographie, DEXA, BIA, Physiotherapie

Kontakt: Dr. med. Alexander Messis
info@internist-rheumatologe.de
Tel. 06172/9818778

NEU

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

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

Wir freuen uns über jede Kontaktaufnahme
Dr. Monika Lautermann
d.m.lautermann@t-online.de
Tel 0172/4612867
www.rheumapraxis-essen.de
Rüttenscheider Str. 49
45128 Essen



NEU



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

Was erwartet Sie:

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

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

Qualifikation:

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

Bewerbungsadresse

rheumaticon
Dr. Ludwig Kalthoff
JosefCarrée Bochum
Gudrunstraße 56
44791 Bochum

NEU



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

für die Abteilung Rheumatologie Krankenhaus Neuwittelsbach, ab dem 01.06.2024 gesucht.

Die Abteilung Rheumatologie des Krankenhauses Neuwittelsbach sucht ab dem 01.06.2024 eine(n) Assistent/in. Die Rheumatologie im Krankenhaus Neuwittelsbach betreut vollstationäre Patientin mit rheumatologischen Grunderkrankungen. Ferner werden Patienten in der vorhandenen Rheumatagklinik (10 Plätze) teilstationär behandelt. Darüber hinaus ist eine leistungsstarke Abteilung für Physikalische Medizin und Rehabilitation vorhanden.

Die volle Weiterbildungsermächtigung für den Erwerb der Teilgebietsbezeichnung internistische Rheumatologie liegt vor.

Wir freuen uns auf Ihre Bewerbung

Prof. Dr. med. Herbert Kellner
Internist, Rheumatologe und Gastroenterologe
Ärztlicher Leiter der Abteilung Pathologie
Krankenhaus Neuwittelsbach
Renatastraße 71a
80639 München
hk@prof-dr-kellner.de
Tel. 089/13959 100
Fax 089/13959102



NEU



ARZT/ÄRZTIN MIT INTERNISTISCHER VORERFAHRUNG ZUR WEITERBILDUNG RHEUMATOLOGIE IN BADEN-BADEN (M/W/D) IN VOLL- ODER TEILZEIT

- Teamarbeit in einer modernen, immunologisch ausgerichteten Gemeinschaftspraxis
- Komplettes Spektrum der Rheumatologie und klinischen Immunologie mit Schwerpunkt auf Rheuma und Lunge, Rheuma und Auge, Rheuma und Muskel, Rheuma und Knochen, seltene Erkrankungen. Kernkompetenz zu rheumatoider Arthritis, Myositiden, SLE, Systemsklerose u.a.
- Notfallsprechstunden, RFA-Sprechstunden, ASV, Infusionsambulanz, Punktionsraum, Sonographie an jedem ärztlichen Arbeitsplatz, eigenes immunologisches Labor u.v.m.
- Belegarztstätigkeit und konsiliarische Mitbetreuung entzündlicher Systemerkrankungen in den ViDia-Kliniken Karlsruhe
- Praxisstandort im interdisziplinären Facharztzentrum (Radiologie, Pneumologie, Neurologie, Gastroenterologie, u.a.)
- Motiviertes Team, wertschätzendes, teamzentriertes Betriebsklima
- Wöchentliche Teambesprechung und wöchentliche Arztbesprechung mit Fortbildung
- Bezahlung in Anlehnung an den Tarif der Universitätskliniken (TVÖ)
- Optional Mitarbeit an Publikationen, Projekten und Gremien der DGRh und des BDRh und/oder wissenschaftliche Tätigkeit
- Baden-Baden als UNESCO-Welterbe in Nähe zu Schwarzwald und Elsass, gute Freizeit- und Kinderbetreuungsmöglichkeiten

Kontakt: Prof. Dr. C. Fiehn & Dr. J. Bauhammer
 Medical Center Baden-Baden
 Beethovenstr. 2, 76530 Baden-Baden
 info@rheuma-badenbaden.de
 www.rheuma-badenbaden.de



DEPARTMENTLEITER RHEUMATOLOGIE IN NRW - RUHRGEBIET (M/W/D)

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.

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 Schwerpunktanerkennung 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.

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

Informationen stellt Ihnen Frau Verena Brill gerne unter Angabe der **Kennziffer 10308** zur Verfügung.

STELLENANGEBOTE



NEU



MITSTREITER/MITSTREITERIN IN ELMSHORN (M/W/D)

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/Ärztin, Weiterbildungsassistenten(-in) in Voll- oder Teilzeit (rheumatologische Vorkenntnisse willkommen). 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. Neuste EDV-Anlage, Wartezimmer-TV, Labor (Analyseapparat möglich), Patientendateneingabepplatz vorgesehen, Sonogerät, Osteoporosediagnostik (Dexa-Gerät in Kooperation mit Orthopäden), ASV-Versorgung in Planung, RFA-Sprechstunde, Multifunktionsraum mit Schulungsmöglichkeit.

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 Nolof
Fachärztin für Innere Medizin/Rheumatologie
Vormstegen 27, 25336 Elmshorn
Tel. 04121/4757574
Fax 04121/2915929
info@rheumapraxis-elmshorn.de



amedes



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

Kollegial im Miteinander und gut vernetzt – In diesem Bewusstsein arbeitet das MVZ endokrinologikum in Frankfurt am Main, welches seit dem Jahr 2003 besteht. Wir bieten Patient*innen mit endokrinologischen, diabetologischen und rheumatologischen Erkrankungen eine fachübergreifende und somit umfassende und individuelle Versorgung.

WIR bieten Ihnen ein kollegiales Arbeitsumfeld und das komplette Spektrum der Rheumatologie auf sehr hohem Niveau und neuestem wissenschaftlichen Stand. Sie finden bei uns eine anspruchsvolle und abwechslungsreiche Aufgabe mit einem planbaren Tagesablauf im Rahmen der regulären Praxissprechzeiten – in Voll- oder Teilzeit.

Sie finden bei uns einen sicheren und zukunftsorientierten Arbeitsplatz, an dem Sie auch Ihr Interesse an klinischen Studien und wissenschaftlicher Arbeit einbringen können.

SIE schätzen außerdem Strukturen, die eine gesunde Vereinbarkeit von Beruf, Familie und Freizeit ermöglichen?

Dann bewerben Sie sich jetzt mit Ihren vollständigen Bewerbungsunterlagen inklusive Gehaltsvorstellung und frühestmöglichem Eintrittstermin unter Angabe der Referenznummer: #24876

Wir freuen uns auf Ihre Bewerbung!

Jetzt online bewerben

<https://karriere.amedes-group.com/bewerber/landingpage.php?prj=156P24876&oid=&qid=0&b=7&ie=1>

STELLENANGEBOTE



NEU



STELLENANGEBOTE

FACHARZT FÜR INNERE MEDIZIN UND RHEUMATOLOGIE IN DORTMUND (W/M/D) IN VOLLZEIT ODER TEILZEIT

Wir bieten Ihnen:

- Mitarbeit in einem gut eingespielten Team mit aktuell 2 Rheumatologen, 10 Endokrinologen sowie ca. 30 MFA inkl. 3 RFA (w/m/d)
- Enge kollegiale Zusammenarbeit in unserer Überörtlichen Berufsausübungsgemeinschaft mit der Laboratoriumsmedizin Dortmund und der Humangenetik des MVZ
- ASV Rheumatologie unter unserer Teamleitung etabliert
- Zertifizierung als osteologisches Zentrum (DVO) in Vorbereitung
- Weiterbildungsbefugnis Rheumatologie (Innere Medizin) für 18 Monate (ambulanz)
- Kooperation mit dem Klinikum Dortmund gGmbH – Haus der Maximalversorgung & Klinikum der Universität Witten/Herdecke mit sämtlichen Fachrichtungen (außer Psychiatrie)
- Teilnahme an der ASV pulmonale Hypertonie, ASV Sarkoidose, Fibrosekonferenz, Konsiliartätigkeit
- Teilnahme an der studentischen Lehre und wissenschaftlicher Tätigkeit, soweit gewünscht
- Attraktiver Arbeitsplatz im Zentrum von Dortmund in moderner Praxis
- Überregional führendes Labor mit breitem immunologischen Spektrum
- Angestelltenverhältnis: ermöglicht Konzentration auf die Patientenversorgung weitgehend ohne administrative Aufgaben
- Anspruchsvolle ärztliche Tätigkeit mit großzügig bemessener Zeit für Patientinnen und Patienten

- Ausstattung: Kapillarmikroskopie, (Arthro-)Sonografie, Osteodensitometrie (DXA), Dynamometrie, BIA-Messung (Sarkopenie)
- Arbeitszeit flexibel möglich: Teilzeit, ggf. teilweise Home-office organisierbar
- Teilnahme an nicht interventionellen Studien und nationalen Registern (Rabbit RA, SpA und RheKiss) mit organisatorischer Unterstützung durch eine Study Nurse
- Regelmäßige Qualitätszirkel und Teamsitzungen mit kollegialem Austausch
- Patientenschulungen zu Nebennieren/Cortison, Osteoporose & Rheumatoide Arthritis in Planung

Wir freuen uns sehr, Sie in Kürze als potentielle Verstärkung für unsere vielseitige, anregende und in bester Hinsicht herausfordernde Arbeit persönlich kennenlernen zu dürfen. Für Rückfragen steht Ihnen gern Dr. med. Frank Demtröder (Demtroeder@labmed.de) zur Verfügung.

Ihre Bewerbung richten Sie bitte an

MVZ Dr. Eberhard & Partner Dortmund GbR (ÜBAG)
Zentrum für Endokrinologie, Diabetologie, Rheumatologie
z.Hd. Herr Dr. Demtröder
Bitte bewerben Sie sich online über diesen Link für die
Vakanz: <https://medizin-zentrum-dortmund.onapply.de/details/245150.html>



FÜR BDRH-MITGLIEDER
SIND DIESE ANZEIGEN
KOSTENLOS



HIER STEHT EINE ANZEIGE.

HIER STEHT EINE ANZEIGE.