Rheuma MANAGEMENT

BDRh

Wir müssen der Wandel sein, den wir in der Welt zu sehen wünschen.

MAHATMA GANDHI

BERUFSVERBAND DEUTSCHER RHEUMATOLOGEN e.V.

MITTEILUNGSORGAN DES BDRH | AUSGABE JAN/FEB 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 · 1-2024

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.

FREIE JOURNALISTEN: Dr. Matthias Herrmann (mh)

BILDQUELLEN: Titelseite – ©Gettyimages S. 2 – ©mainzplus CITYMARKETING, S. 5, 7 – ©AdobeStock, S. 44, 78, 79 – ©Shutterstock

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.

BDRh
BERUFSVERBAND
DEUTSCHER
RHEUMATOLOGEN e.V.

NÄCHSTE AUSGABE

Vorschau

RheMIT

Neue Serie

Praktische Tipps und Tricks zur Anwendung von RheMIT

Rheuma Update 2024

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

EDITORIAL

Mitgestaltung des rheumatologischen Generationenwechsels wichtiges Ziel für die nächsten zwei Jahre

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Das Jahr 2024 ist schon in vollem Gange und mit ihm hat der „neue" Vorstand des BDRh für die Jahre 2024 und 2025 seine Arbeit aufgenommen. Wir freuen uns einerseits mit Marius Hoepfner, einen jungen Kollegen für unsere Vorstandsarbeit gewonnen zu haben. Andererseits sind wir sehr froh über die Vorstandsweiterarbeit von Kirsten Karberg, Eugen Feist, Florian Schuch, Diana Ernst, Christoph Fiehn, Michael Rühlmann und Jochen Veigel, die sich teilweise schon seit vielen Jahren für die Belange der Mitglieder des BDRh und die ambulante Rheumatologie einsetzen.

Euch allen möchte ich für die Arbeit der letzten zwei Jahre besonders danken. Zusammen können wir mit guter Kontinuität und neuen Impulsen unsere Arbeit an zahlreichen wichtigen Projekten fortsetzen und intensivieren.

Auch die Kontakte zur Politik, die wir im letzten Jahr zart geknüpft haben, hoffen wir weiter vertiefen zu können. Es geht um so wichtige Forderungen wie Entbudgetierung, Sichtbarmachen der Leistungen unserer RFAs durch eine eigene Vergütungsziffer oder die Implementierung des DMP-RA, um die ambulante rheumatologische Versorgung zu stärken und zu stabilisieren. Die Finanzierung der ambulanten Weiterbildung wird in einer immer stärker werdenden ambulanten medizinischen Versorgungslandschaft zu einem gesellschaftlichen Knackpunkt, den wir nicht aus den Augen verlieren dürfen, wenn wir auch übermorgen noch ausreichende fachärztliche Versorgung haben wollen.

Deshalb liegt auch ein großer Fokus unserer Arbeit im Mitgestalten des Generationenwechsels in den Praxen, um die rheumatologische Patientenversorgung durch Kontinuität zu sichern. Die Übergabe rheumatologischer Versorgungseinheiten von abgebenden Rheumatologinnen und Rheumatologen an junge Fachärzte ist in Zeiten des gesellschaftlichen Wandels eine besondere Herausforderung, die uns allen Anstrengung und Expertise abverlangt.

Dr. Silke Zinke

Ich danke für das mir erneut entgegengebrachte Vertrauen und freue mich, Sie und Euch hoffentlich Ende April zu unserem Kongress in Berlin, der ganz im Zeichen des kollegialen Austausches stehen soll, begrüßen zu dürfen.

Ihre Silke Zinke

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

Inhalt

03 EDITORIAL
Mitgestaltung des rheumatologischen Generationenwechsels wichtiges Ziel für die nächsten zwei Jahre
Dr. Silke Zinke

MITTEILUNGEN DES BDRH

08 EINLADUNG
zur ordentlichen Mitgliederversammlung am 26. April 2024

09 BDRH-KONGRESS
Programm des 19. Kongresses des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen

15 KLAUSURTAGUNG IN ERFURT
Schwerpunkte der zweiten Legislaturperiode des BDRh-Vorstands

16 RHEMIT
„Wir können uns ein Arbeiten ohne RheMIT nicht mehr vorstellen!"
PD Dr. Martin Feuchtenberger

17 DELEGATION ÄRZTLICHER LEISTUNGEN
Sieben Schritte zur Einführung der RFA-Visite in Facharztpraxen und Ambulanzen

20 MEDIZINISCHE ARBEITSWELT IM WANDEL
Im Gespräch: Frau Professor Christiane Funken

22 MEDIZINRECHT
Neues Gesellschaftsrecht für Ärzte
RA Christian Koller

25 BILDGEBENDE DIAGNOSTIK
Omarthrose: Mögliche Falle bei Diagnose einer Polymyalgia rheumatica
Prof. Dr. Herbert Kellner

26 RHEUMATOIDE ARTHRITIS
Neue Erkenntnisse im Überblick

36 AXIALE SPONDYLOARTHRITIS
Verlangsamung der radiografischen Progression durch NSAR?

Bitte beachten Sie die Beilage **RFA aktuell** – Zeitschrift für die Rheumatologische Fachassistenz

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

Inhalt

38 AXIALE SPONDYLOARTHRITIS UND PSORIASIS-ARTHRITIS
Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Diagnostik und Therapie

45 SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES
Phase-II-Studien zu Telitacicept und Obinutuzumab im Fokus

46 SYSTEMISCHE SKLEROSE
Erste Patientin mit CAR-T-Zellen der 3. Generation behandelt

47 VEXAS-SYNDROM
Schwere Infektionen als Treiber der hohen Sterblichkeit

48 ANCA-ASSOZIIERTE VASKULITIDEN
Update zu Rituximab und Avacopan

ACR-KONGRESS 2023

51 ACR CONVERGENCE 2023
Rückblick auf selektierte Highlights aus San Diego

52 RHEUMATOIDE ARTHRITIS
Neuigkeiten vom ACR-Kongress 2023: Relevantes für die Praxis
Prof. Dr. Klaus Krüger

55 SPONDYLOARTHRITIDEN EINSCHLIESSLICH PSORIASIS-ARTHRITIS
Kongressbericht von der ACR Convergence 2023
Prof. Dr. Denis Poddubnyy

59 BILDGEBUNG IN DER RHEUMATOLOGIE
Aktuelle Studien von der ACR-Tagung
Prof. Dr. Herbert Kellner

60 SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES
Neuigkeiten vom ACR-Kongress 2023 in San Diego
Prof. Dr. Christof Specker

66 INDUSTRIE-BERICHTE

75 MARKTPLATZ
Praxisabgabe/Stellenangebote

Einladung zur ordentlichen Mitgliederversammlung am 26. April 2024

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

im Namen des gesamten BDRh-Bundesvorstands möchte ich Sie herzlich zur

Ordentlichen Mitgliederversammlung des BDRh

am Freitag, 26. April 2024

von 18:15 bis 19:15 Uhr

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

einladen. Im Anhang finden Sie die vorläufige Tagesordnung.

Bei Fragen wenden Sie sich gerne an unsere Geschäftsführerin Sonja Froschauer. Ich würde mich freuen, Sie in Berlin bei unserem Kongress persönlich zu treffen.

Mit besten Grüßen

Dr. Silke Zinke
1. Vorsitzende des Vorstands

Vorläufige Agenda

TOP 1 Bericht des Vorstandes zu aktuellen Themen und Projekten
TOP 2 Anpassung der Beitragsordnung: Beitragsfreiheit ab 68. Lebensjahr
TOP 3 Diskussion
TOP 4 Verschiedenes

BERUFSVERBAND
DEUTSCHER
RHEUMATOLOGEN e.V.

Jetzt das Vorprogramm lesen und anmelden!

19. Kongress des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen

Rheumatologie fit für die Zukunft machen

Seminaris CampusHotel
Berlin Dahlem
26. und 27. April 2024

www.rheumaakademie.de/kongresse

Grußwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Damen und Herren,

die Gestaltung der rheumatologischen Arbeit ist vielfältig und darin liegt eine große Stärke. Denn durch den Austausch mit Kolleg:innen kann man neue Ansätze und Ideen kennenlernen und Anknüpfungspunkte für die eigene Arbeit ableiten. Und das ist der Fokus des 19. Jahreskongresses des Berufsverbands Deutscher Rheumatologen (BDRh): eine Plattform zu bieten für den Erfahrungsaustausch untereinander. Wir haben für Sie ein abwechslungsreiches Programm mit zahlreichen interaktiven Workshop-Formaten gestaltet, um Ihren Anliegen Raum zu geben. Die Bandbreite reicht von Delegation über Digitalisierung bis hin zum immunologischen Speziallabor. Infopoints in der Ausstellung runden das Programm ab und geben Gelegenheit, sich zum aktuellen Stand von Themen wie ASV, DMP oder Selektivverträge auszutauschen. Wir möchten mit der Themenauswahl insbesondere auch die jungen Kolleginnen und Kollegen ansprechen, ebenso mit dem Angebot einer kostenfreien Kinderbetreuung.

Wir freuen uns darauf, möglichst viele unter Ihnen zum BDRh-Kongress begrüßen zu können.

Diskutieren Sie mit uns!

Dr. med. Silke Zinke
Kongresspräsidentin

Prof. Dr. med. Eugen Feist
Kongresspräsident

Dr. med. Florian Schuch
Kongresspräsident

Allgemeine Hinweise

Kongresspräsidentin

Dr. med. Silke Zinke
1. Vorsitzende des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen e. V.
Fachärztin für Innere Medizin und Rheumatologie
Rheumatologische Schwerpunktpraxis Berlin

Kongresspräsidenten

Prof. Dr. med. Eugen Feist
2. Vorsitzender des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen e. V.
Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie
HELIOS Fachklinik GmbH, Vogelsang-Gommern

Dr. med. Florian Schuch
Schriftführer des Bundesverbandes Deutscher Rheumatologen e. V.
Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie
Internistische Praxisgemeinschaft Rheumatologie / Nephrologie, Erlangen

Veranstalter, Herausgeber und verantwortlich für redaktionellen Inhalt

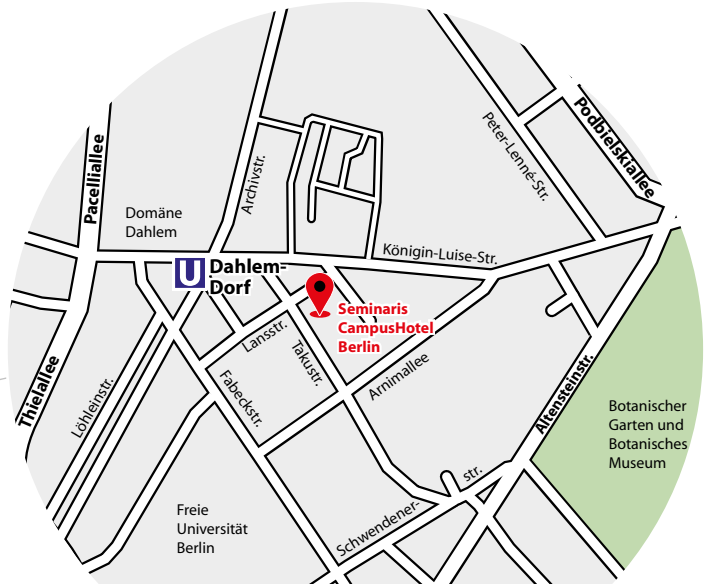
Berufsverband Deutscher Rheumatologen e. V.
Dr.-Max-Str. 21, 82031 Grünwald
www.bdrh.de

Kongressorganisation

Rheumatologische Fortbildungsakademie GmbH
Wilhelmine-Gemberg-Weg 6,
Aufgang C, 10179 Berlin
Tel.: +49 (0) 30 24 04 84-80
Fax: +49 (0) 30 24 04 84-89
E-Mail: bdrh-kongress@rheumaakademie.de
Web: www.rheumaakademie.de

Veranstaltungsort

Seminaris CampusHotel Berlin Dahlem
Takustraße 39, 14195 Berlin



Anreise

Hotelzimmer

Im Seminaris CampusHotel Berlin Dahlem ist für den Zeitraum 25.04.2024 - 27.04.2024 (Donnerstag bis Samstag) ein Abrufkontingent für Sie reserviert.

Das Einzelzimmer kostet pro Nacht 114,00 EUR, das Doppelzimmer 124,00 EUR inkl. Frühstück.
Bitte nehmen Sie Ihre Buchung im Zeitraum **15.01.2024** bis 27.03.2024 direkt im Hotel ausschließlich an die E-Mail: **conference.ber61@seminaris.com** unter dem Stichwort „BDRh2024“ vor. Wir empfehlen eine rechtzeitige Buchung, die Zimmer werden nach dem First-come, First-served-Prinzip vergeben.

Informationen zu weiteren Abrufkontingenten in Alternativhotels finden Sie unter https://www.rheumaakademie.de/veranstaltung/19-kongress-des-berufsverbandes-deutscher-rheumatologen-e-v

Anmeldung

Eine Anmeldung ist ab dem **15. Januar 2024** möglich. Weitere Anmeldeinformationen finden Sie unter:

Kongressteilnahme

Teilnahmegebühren inklusive MwSt.

Ticket	Preis früh / normal
Fachbesucher:in ohne Mitgliedschaft	180 € / 220 €
Firmenvertreter:in	180 € / 220 €
BDRh-Mitglied (gegen Nachweis)*	kostenfrei
BDI-Mitglied	110 € / 130 €
Arzt / Ärztin in Weiterbildung [1] (gegen Nachweis)*	80 €
Med. Assistenzberufe [2] (gegen Nachweis)*	20 €
Studierende (gegen Nachweis)*	kostenfrei

[1] Die ersten 20 Anmeldungen sind kostenfrei. Das Angebot gilt auch für Fachärzt:innen für Rheumatologie (bis zum vollendeten 40. Lebensjahr, Stichtag = 1. Kongresstag).

[2] 20 EUR Kongressgebühr übernimmt der Fachverband Rheumatologische Fachassistenz e. V. für Medizinische Assistenzberufe bei Anmeldung zur RFA-Fortbildung ausschließlich direkt über den Verband bis zum 04.04.2024. Kontakt: info@forum-rheumanum.de. Sobald Sie eine Anmeldebestätigung vom Fachverband erhalten haben, ist der Kauf einer kostenpflichtigen Kongresskarte nicht erforderlich.

* Bitte legen Sie die entsprechenden Nachweise zusammen mit der Anmeldung vor. Ohne Nachweis erfolgt die Anmeldung als Normalteilnehmender.

Die Gebühr der Kongressteilnahme beinhaltet:

- Kongressprogramm
- Zutritt zu den wissenschaftlichen Veranstaltungen gemäß Programm und zur Fachausstellung
- Teilnahme am Come-together

Inklusionshinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit haben wir mitunter ausschließlich die männliche oder weibliche Form verwendet. Bitte berücksichtigen Sie, dass die jeweilige Form sich immer auf Personen jeden Geschlechts bezieht.

Die Stornierungsbedingungen finden Sie auf unserer Kongresswebsite: www.rheumaakademie.de/kongresse
Alle Angaben ohne Gewähr. Stand bei Veröffentlichung.

Anmeldung

Erweitertes Angebot für Ärzt:innen in Weiterbildung und Eltern sowie junge Rheumatolog:innen (mit Facharzt, bis zum vollendeten 40. Lebensjahr)

Für Ärzt:innen in Weiterbildung sowie junge Fachärzt:innen für Rheumatologie bietet der BDRh **20 kostenfreie Kongresstickets** an; maßgeblich ist die Reihenfolge der Anmeldungen. Zudem übernimmt der BDRh erneut für Ärzt:innen in Weiterbildung sowie junge Rheumatolog:innen (mit Facharzt, bis zum vollendeten 40. Lebensjahr) mit Kindern die Aufstockung vom Einzelzimmer zum Familienzimmer im Kongresshotel, dem Seminaris CampusHotel Berlin-Dahlem, ohne zusätzliche Kosten für Sie.

Nutzen Sie ab sofort die Gelegenheit, sich im Kongressportal m-anage für den Kongress zu registrieren. Ihren Bedarf für ein Familienzimmer teilen Sie bitte unter bdrh-kongress@rheumaakademie.de mit.

Darüber hinaus macht sich der Verband für die Vereinbarkeit von Beruf und Familie stark und unterstützt Referierende und Teilnehmende mit einer kostenfreien Kinderbetreuung (2 - 12 Jahre). Die Zahl der Betreuungsplätze ist begrenzt. Planen Sie daher frühzeitig Ihren Kongressbesuch und buchen am besten über die Website die Kinderbetreuung und sichern sich die limitierten Plätze: https://www.rheumaakademie.de/kongresse.

Anmeldebestätigung/Namensschild

Die Kongressteilnahme wird nach Eingang der Anmeldung von der Rheumatologischen Fortbildungsakademie GmbH schriftlich bestätigt. Die Anmeldung ist verbindlich. Ihr Namensschild erhalten Sie vor Ort. Es gelten die Teilnahmebedingungen zum Kongress. Diese sind im Portal für die Anmeldung zu finden.

Come-together

Am Ende des ersten Kongresstages, am **Freitag, 26. April 2024**, laden wir Sie herzlich zum Come-together ein.

Das Come-together wird ausschließlich durch die Eintrittsgebühren der Teilnehmenden und durch die Rheumatologische Fortbildungsakademie GmbH finanziert.

Umbuchung/Stornierung

Änderungen und Stornierungen bedürfen der Schriftform. Mündliche Absprachen sind unverbindlich, sofern sie nicht von der Rheumatologischen Fortbildungsakademie GmbH schriftlich bestätigt werden. Die **Bearbeitungsgebühr** für Änderungen nach **Rechnungsstellung beträgt 30,00 EUR** inkl. USt. pro Person. Im Falle einer **Stornierung** der Kongressteilnahme bis zum **05. April 2024** wird eine **Stornierungsgebühr von 30,00 EUR** inkl. USt. pro Person berechnet. Maßgeblich für die Einhaltung der Fristen ist der Eingangsstempel des Kongressbüros. Nach dem 05. April 2024 und auch bei Nichtteilnahme ist eine Rückzahlung der Teilnahmegebühr nicht mehr möglich.
Die für Gruppenbuchungen geltenden gesonderten Stornierungsbedingungen entnehmen Sie bitte den AGB.

Rechnungsänderungen

Rechnungsänderungen für bereits erstellte Belege sind gegen eine Gebühr von 30,00 EUR möglich. Maßgeblich für die Ausstellung der Rechnung sind die Angaben zu Rechnungsempfänger und -anschrift bei der Anmeldung. Änderungswünsche, wie beispielsweise der Rechnungsanschrift, bedürfen der Schriftform.

Zertifizierung/Teilnahmebescheinigung

Die Zertifizierung der Veranstaltung wird bei der Ärztekammer Berlin und der Rheumatologischen Fortbildungsakademie beantragt.

Die Zertifizierung durch die Rheumatologische Fortbildungsakademie GmbH ist eine Qualitätssicherung der Veranstaltung nach den Richtlinien der DGRh und der Akademie.

Diese Veranstaltungen werden mit dem Rheumaakademie-Logo gekennzeichnet.

RHEUMA AKADEMIE zertifiziert

Kontakt

Rheumatologische Fortbildungsakademie GmbH
Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, Aufgang C, 10179 Berlin
Tel.: +49 (0) 30 24 04 84-80
Fax: +49 (0) 30 24 04 84-89
E-Mail: bdrh-kongress@rheumaakademie.de
Web: www.rheumaakademie.de

Programm | Freitag, 26. April 2024

12:30 - 14:00 Uhr **01| Berufspolitische Eröffnungssession:**
Quo vadis Gesundheitswesen, quo vadis Rheumatologie?
Vorsitz: Dr. Silke Zinke (Berlin)
Prof. Dr. Eugen Feist (Vogelsang-Gommern)

Keynote: Michael Weller (Bundesministerium für Gesundheit, Berlin)

14:00 - 14:10 Uhr **Pause**

14:10 - 15:00 Uhr **02| Die Bedeutung des immunologischen Speziallabors für die Qualität der rheumatologischen Versorgung**
Vorsitz: Prof. Dr. Christoph Fiehn (Baden-Baden)
Prof. Dr. Eugen Feist (Vogelsang-Gommern)

14:10 - 15:00 Uhr **03| Abbildung einer leitliniengerechten rheumatologischen Versorgung durch besondere Versorgungsprogramme wie ASV, DMP, Studien, Selektivverträge**
Vorsitz: Dr. Silke Zinke (Berlin)
Sonja Froschauer (Grünberg)

14:10 - 15:00 Uhr **04| Erfolgreiche Verbindung von wissenschaftlicher Tätigkeit und der Niederlassung**
Vorsitz: Prof. Dr. Diana Ernst (Hannover)
PD Dr. Stefan Kleinert (Erlangen)

15:00 - 15:30 Uhr **Pause mit Infopoints**
- **„DMP Rheumatoide Arthritis und Osteoporose“ mit Silke Zinke in der Industrieausstellung**
- **„RheMIT“, „DiRhIS“, Praxisbörse“ am BDRh - Stand**

15:30 - 16:30 Uhr **05| Verschiedene Konzepte für das immunologische Labor im Überblick**
Vorsitz: Prof. Dr. Eugen Feist (Vogelsang-Gommern)
Prof. Dr. Christoph Fiehn (Baden-Baden)

15:30 - 16:30 Uhr **06| Kontinuität in der Patientenversorgung – Ansätze für die erfolgreiche Praxisübergabe**
Vorsitz: Dr. Ulrich von Hinüber (Hildesheim)
Dr. Silke Zinke (Berlin)

15:30 - 16:30 Uhr **07| Von der Klinik in die Niederlassung: Unterschiede in der rheumatologischen Versorgung - so kann der Schritt gelingen**
Vorsitz: Dr. Marius Hoepfner (Hildesheim)
Dr. Florian Haas (Tübingen)

16:30 - 17:00 Uhr **Pause mit Infopoints**
- **„ASV“ mit Sonja Froschauer in der Industrieausstellung**
- **„Kooperation RHADAR / BDRh“ am BDRh - Stand**
- **„RheMIT“, „DiRhIS“, Praxisbörse“ am BDRh - Stand**

17:00 - 18:00 Uhr **Satellitensymposien**

18:00 - 18:15 Uhr **Pause**

18:15 - 19:15 Uhr **Mitgliederversammlung BDRh**

---

ab 19:30 Uhr **Come-together**

Programm | Samstag, 27. April 2024

08:30 - 09:30 Uhr **Frühstückssymposien**

09:30 - 09:45 Uhr **Pause**

09:45 - 10:45 Uhr **08| Erfolgreich delegieren: die RFA als Teil des Betreuungsteams. Rechtliche Rahmenbedingungen und praktische Erfahrungen**
Vorsitz: Dr. Florian Schuch (Erlangen)
Dr. Kirsten Hoeper (Hannover)

09:45 - 10:45 Uhr **09| Studien erfolgreich im Praxisalltag umsetzen**
Vorsitz: Dr. Silke Zinke (Berlin)
Prof. Dr. Diana Ernst (Hannover)

09:45 - 10:45 Uhr **10| Digital unterstützte Versorgungsprozesse: Auswirkungen auf die Qualität der Patientenversorgung**
Vorsitz: PD Dr. Stefan Kleinert (Erlangen)
PD Dr. Martin Feuchtenberger (Burghausen)

10:45 - 11:15 Uhr **Pause mit Infopoints**
- **„Selektivverträge“ mit Sonja Froschauer und Silke Zinke in der Industrieausstellung**
- **„RheMIT“, „DiRhIS“, Praxisbörse“ am BDRh - Stand**

11:15 - 12:15 Uhr **11| Möglichkeiten der Implementierung digitaler Lösungen in die rheumatologische Versorgung: best practice**
Vorsitz: Dr. Peer Aries (Hamburg)
PD Dr. Johannes Knitza (Marburg)

11:15 - 12:15 Uhr **12| Hospitationen, Famulaturen und Weiterbildung in der eigenen Einrichtung: how-to?**
Vorsitz: Dr. Jochen Veigel (Hamburg)
PD Dr. Martin Feuchtenberger (Burghausen)

11:15 - 12:15 Uhr **13| Auf dünnem Eis? Off-Label-Use**
Vorsitz: Prof. Dr. Christoph Fiehn (Baden-Baden)
Prof. Dr. Klaus Krüger (München)

12:15 - 12:45 Uhr **Pause**

12:45 - 14:00 Uhr **14| KI in der Medizin – wohin geht die Reise?**
Vorsitz: Dr. Silke Zinke (Berlin)
Dr. Michael Rühlmann (Göttingen)

Durchgehend Infopoints „RheMIT“, „DiRhIS“, „Praxisbörse“ am BDRh - Stand

Neben den interaktiven Workshop-Formaten des Kongressprogramms bieten wir themenbezogene Infopoints. Nutzen Sie die Gelegenheit, sich mit einem Ansprechpartner zu den jeweiligen Themen auszutauschen und Ihre Fragen zu stellen.

DER COUNTDOWN LÄUFT

Jahreskongress des BDRh am 26./27. April 2024

Zum 15. Januar war es so weit: die Registrierung für den kommenden BDRh-Kongress im Kongressportal m:anage wurde freigeschaltet und wir freuen uns über die ersten Anmeldungen. Nutzen Sie die Chance, sich frühzeitig zu registrieren und sich ein Zimmer im Seminaris CampusHotel zu sichern.

Eine wichtige Neuigkeit: Mitglieder des BDRh besuchen den Kongress 2024 kostenfrei! Damit möchte der Verband seine Mitglieder an der positiven wirtschaftlichen Situation beteiligen. Wir hoffen, dass dies viele Mitglieder zu einer Teilnahme motiviert. Was erwartet Sie im April? Der Kongress soll vom kollegialen Austausch geprägt werden zu einem bunten Blumenstrauß an Themen von Niederlassung bis Praxisabgabe, von Labor bis Versorgungskonzepten, von Weiterbildung bis Vereinbarkeit von Niederlassung und Wissenschaft. Neu ist das Angebot von themenbezogenen Infopoints in den Pausen zum Beispiel zu DMP Rheumatoide Arthritis oder Osteoporose, ASV, Selektivverträgen oder RheMIT.

Für junge Rheumatologinnen und Rheumatologen gibt es Sessions zur Karriere in der Rheumatologie und den Weg in die Niederlassung. Auch bieten wir wieder eine kostenlose Kinderbetreuung sowie die Übernahme der Mehrkosten für die Aufstockung des Hotelzimmers im Seminaris CampusHotel auf ein Familienzimmer an! Am Freitagabend findet das traditionelle Come-together statt mit fetziger Musik und Gelegenheit zum Gespräch mit Kolleginnen und Kollegen. Übrigens: Mit dem Veranstaltungsticket der Deutschen Bahn geht es umweltfreundlich und kostengünstig nach Berlin-Dahlem!

Exklusiv für Ärztinnen und Ärzte in rheumatologischer Weiterbildung und Rheumatologinnen und Rheumatologen bis zum vollendeten 40. Lebensjahr (Stichtag: 26.04.2024) bieten wir

20 Freitickets

zum Kongress. Diese können verbindlich durch eine Email an **bdrh-kongress@rheumaakademie.de**, cc an **kontakt@bdrh.de** unter Angabe von:

- (Titel) Vor-/Nachname
- E-Mail
- vollständige (Firmen-)Adresse
- EFN (falls vorhanden)
- Geburtsdatum
- Angabe ob Arzt in rheumatologischer Weiterbildung oder Facharzt für Rheumatologie

reserviert werden. Es entscheidet die Reihenfolge des Eingangs. Das Ticket gilt nach Versand einer Bestätigung durch die Rheumaakademie als reserviert.

Zweitägige Klausurtagung des BDRh-Vorstands in Erfurt

Anfang Dezember trafen sich die neun Vorstandsmitglieder der Amtsperiode 2024/25 sowie die Geschäftsführung zu einer intensiven zweitägigen Klausurtagung in Erfurt. Ziel war eine Bestandsaufnahme der aktuellen Themen des Verbandes sowie die Festlegung von Schwerpunkten für die neue Legislaturperiode.

Konsens im Vorstand war, dass es nun darum gehen müsse, begonnene Projekte nachhaltig fortzusetzen und zu verstetigen. Ein Schwerpunkt soll neben der Digitalisierung auf die Unterstützung bei Niederlassung und Praxisabgabe gelegt werden. Gerade beim zweiten Thema, das erst im Jahr 2023 begonnen wurde, sollen nun rasch die Angebote ausgebaut werden.

Die bestehenden Arbeitsgruppen wurden durchgesprochen und deren Besetzung aktualisiert (siehe Infokasten). Hier sind alle BDRh-Mitglieder herzlich eingeladen, aktiv an den Arbeitsgruppen mitzuwirken! Melden Sie sich bei Interesse gerne bei der Geschäftsstelle unter **kontakt@bdrh.de**. Insgesamt war es eine produktive Sitzung in guter Stimmung. Ein guter Auftakt für die neue Amtsperiode!

Arbeitsgruppen des BDRh-Vorstandes

- **AG IT:** ***Silke Zinke***, Kirsten Karberg, Martin Feuchtenberger
- **AG Kongress:** ***Silke Zinke***, Eugen Feist, Sonja Froschauer
- **AG Niederlassung:** ***Silke Zinke***, Marius Hoepfner, Michael Rühlmann, Christoph Fiehn, Tim Schmeiser
- **AG Nachwuchs/Famulatur/Weiterbildung:** Diana Ernst, Jochen Veigel, Marius Hoepfner
- **AG Labor:** ***Eugen Feist***, Florian Schuch, Jochen Feigel, Christoph Fiehn, Jörg Wendler

RHEMIT

„Wir können uns ein Arbeiten ohne RheMIT nicht mehr vorstellen!“

Ein paar kurze Bemerkungen vorab zu RheMIT: RheMIT steht für die ambulante Rheumatologie in Praxen/MVZs, Klinikambulanzen und ASV-Teams als gemeinsame IT-Plattform zur Verfügung. Es handelt sich um eine digitale Patientenakte und ein Unterstützungsinstrument zur Abwicklung der kompletten ambulanten Routine mit Ausnahme der Abrechnung gegenüber der Kassenärztlichen Vereinigung und Privatärztlichen Verrechnungsstelle.

RheMIT wird vom Berufsverband Deutscher Rheumatologen (BDRh), dem Verband Rheumatologischer Akutkliniken (VRA), dem Deutschen Rheumaforschungszentrum (DRFZ) und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) gemeinsam betrieben und seit 2018 fortlaufend entlang den fachspezifischen Bedürfnissen weiterentwickelt.

Die Rheumatologie in Deutschland kann mit Stolz sagen, über eine eigene digitale Patientenakte zur Unterstützung einer leitliniengerechten Patientenversorgung zu verfügen!

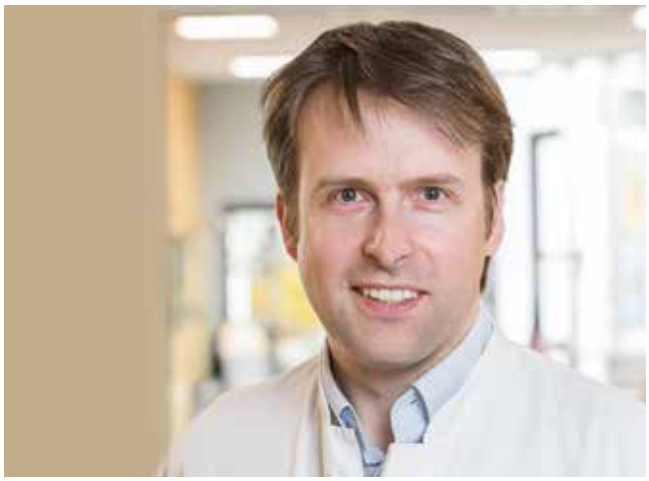
Die Daten bleiben lokal in den Einrichtungen gespeichert, es bestehen aber Schnittstellen zu wichtigen Systemen intern wie dem Praxisverwaltungssystem (PVS), SonoGDT, Labor, Spracherkennung etc., aber auch nach außen wie dem DRFZ (Kerndokumentation, zukünftig auch RABBIT-Register) und Helmsauer für die Abrechnung in den Selektivverträgen. Zukünftig wird auch die Dokumentation des Disease Management Programms (DMP) „Rheumatoide Arthritis“ in RheMIT abgebildet sein.

Die Leitidee von RheMIT ist und bleibt: Einmal dokumentieren, hundertfach verwenden!

Die Idee einer zentralen Dokumentation in RheMIT führt zu einem hohen Niveau der Dokumentationsqualität und zugleich zu einer hohen Effizienz im Hinblick auf die Prozesse. Informationen, egal aus welcher Quelle, sei es nun im Rahmen der Anamnese während der Sprechstunde, einlaufende Befunde von mitbetreuenden Praxen oder auch Telefonate oder Onlinekontakte werden allesamt in RheMIT dokumentiert.

RheMIT als sogenannter „Single point of truth“

Die im Lauf der Behandlung fortlaufend generierten Daten und Scores stehen darüber hinaus für die Übermittlung den weiterbehandelnden Ärzten in Form von Arztbriefen zur Verfügung. Die Daten können zudem den Patienten in Form individualisierter Aufklärungsunterlagen, Medikationspläne oder den Registern wie der Kerndokumentation (zukünftig auch RABBIT) am Deutschen Rheumaforschungszentrum mittels Klick auf die Exportfunktion bereitgestellt werden. Ferner ist bezüglich



PD Dr. Martin Feuchtenberger

der Selektivverträge seit Ende 2023 die Exportfunktion von Abrechnungsdaten im Rheuma-One-Vertrag oder im BARMER-Vertrag zu Helmsauer verfügbar.

Mit diesem Artikel startet in der Zeitschrift „Rheuma Management“ eine Serie von Beiträgen, die die einzelnen Funktionen und die daraus resultierenden Vorteile für die Abläufe in den rheumatologischen Einrichtungen vorstellen. Hier soll die tägliche Arbeit in der ambulanten Rheumatologie aus Perspektive der Rheumatologischen Fachassistenz (RFA) im Vordergrund stehen. Sie werden mit diesem System arbeiten – müssen. Daher sollen auch RFAs zu Wort kommen, die bereits über eine mehrjährige Erfahrung in der Anwendung von RheMIT im Alltag berichten werden.

Folgende Themen werden in den kommenden Ausgaben beleuchtet:

- Grundidee einer einzigen, lokalen, aber vernetzten Dokumentationsplattform: Keine Doppeldokumentation, digitale Verknüpfung der Arbeitsbereiche
- Ticketerstellung direkt aus der Patientenakte heraus (z. B. über Outlook mit bereits vorausgefüllter Betreffzeile inklusive Patientendaten)
- Digitales Scanarchiv in jeder Patientenakte für in Papierform einlaufende Befunde
- Wiedervorlagefunktion: zum aktuellen Zeitpunkt nicht gänzlich abschließbare Arbeiten können durch Klick in der Pa-

tientenakte gekennzeichnet werden und finden sich in der Dashboard-Ansicht des Benutzers nach Start von RheMIT erneut als Wiedervorlage-Liste (To do's)
- Für spezifische Tätigkeiten können nur selektiv interessierende Felder als Favoritenfelder definiert und angezeigt werden
- Intuitiv bedienbare und übersichtliche Dokumentationsoberfläche (Feste Daten, Verlaufsdaten, Labor, Bilder, Scans und Sonografiebilder)
- Hocheffiziente Unterstützung der Anamnese oder Praxisabläufe durch Definition von Panels für Standardsituationen mittels frei generierbarer Textbausteine
- Eingabeoberfläche lokal konfigurierbar: Felder können selbst erstellt, vorhandene Felder ausgeblendet oder in der Reihenfolge verschoben werden
- Anbindung von Tablets und Apps zur Erfassung von Patientenseite berichteten Daten (PROs)
- Briefgenerierung automatisiert aus der Patientenakte und Versand über die Telematikinfrastruktur (Kommunikation im Medizinwesen, KIM).

Jede durch Wegfall ineffizienter Prozesse gewonnene Minute in der Routine kann in die Versorgung der Patienten investiert werden. Dies steigert die Versorgungsqualität sowie die Patienten- und Mitarbeiterzufriedenheit sowie das Praxis-Image!

PD Dr. med. Martin Feuchtenberger
Sektion Rheumatologie
Medizinische Klinik II, InnKlinikum Altötting und Mühldorf
Akademisches Lehrkrankenhaus der LMU München
MED | BAYERN OST GmbH
Medizinische Versorgungszentren Burghausen · Altötting
Krankenhausstraße 1
84489 Burghausen
Tel.: 08677/880-261 oder -0
Fax: 08677/880-263
m.feuchtenberger@innklinikum.de
www.innklinikum.de, www.med-bayern-ost.de

DELEGATION ÄRZTLICHER LEISTUNGEN

Sieben Schritte zur Einführung der RFA-Visite in Facharztpraxen und Ambulanzen

Delegation ist kein neues Thema. Es liegen sowohl Erfahrungsberichte aus Sicht von Ärzten und RFAs als auch Studien dazu vor. Allerdings fehlt es derzeit an einer praxisnahen Hilfestellung, die delegationswillige Praxen bei der dauerhaften Implementierung einer Visite durch die Rheumatologische Fachassistenz (RFA) als besondere Form der Delegation unterstützt. Im hektischen Praxisalltag fehlt häufig die Ruhe und Zeit, geeignete Maßnahmen für eine strukturierte Einführung eigenständig zu entwickeln, sodass gut durchdachte Ansätze mitunter in der Hektik des Alltags versanden.

Als ein Teilergebnis des Innovationsfondsprojektes Deliver Care (Delegation und Vernetzung von chronisch-entzündlichen Erkrankungen #01NVF18014) liegt nun ein Handbuch vor, das praxisnah und anschaulich einen Leitfaden für alle beteiligten Berufsgruppen darstellt. Dieses berücksichtigt die heterogenen Rahmenbedingungen in den Praxen und schlägt daher so viele Schritte wie nötig bei gleichzeitig so viel Gestaltungsspielraum wie möglich vor.

So sind sieben Schritte notwendig, die aufeinander aufbauend zur Implementierung von Delegation in der Facharztpraxis führen und diese nachhaltig sichern:

1. Arzt und RFA entscheiden sich für Delegation/RFA-Visite

Zunächst wird eine Grundlage für die Delegation geschaffen. Der Arzt bespricht mit der RFA, welche Aufgaben delegiert werden sollen und auf dieser Grundlage kann die RFA eine Entscheidung treffen.

2. Arzt bespricht mit der RFA, was mit der Delegation erreicht werden soll

Warum soll delegiert werden? Welche Ziele werden damit im Rahmen der Praxisphilosophie verfolgt? Dies sind einige der Fragen, die in diesem Schritt besprochen werden und helfen, eine gemeinsame Zielvorstellung als Basis für das weitere Vorgehen zu entwickeln.

3. RFA hospitiert beim Arzt

Durch Hospitationen in der ärztlichen Sprechstunde lernt die RFA die Umsetzung des bisher Erfahrenen kennen und kann sich ein realistisches Bild davon machen, wie es in praktisches Verhalten umgesetzt wird.

→

4. RFA erarbeitet Umsetzungsideen

Die RFA erarbeitet nun standardisierte Ablaufpläne für die RFA-Visite mit dem Ziel, das Verständnis für die Aufgaben und Ziele zu vertiefen.

5. RFA stimmt diese mit dem Arzt ab, ggf. Anpassung/Überarbeitung

Dieser Schritt schafft Klarheit und Sicherheit sowohl für die RFA als auch für den Arzt. Beide können wahrnehmen, ob das Bisherige richtig verstanden wurde und das gegenseitige Vertrauen wird dadurch gestärkt.

6. RFA startet mit Delegationsaufgaben/ RFA-Visite

Nun beginnt die Umsetzung des bisher abgestimmten Vorgehens: Die sammelt erste Erfahrungen mit der Übernahme ärztlicher Aufgaben.

7. Arzt und RFA reflektieren gemeinsam und passen das Vorgehen ggf. an

Offene Fragen und Missverständnisse können geklärt werden und insgesamt wird das Vorgehen gemeinsam reflektiert und bei Bedarf angepasst.

Das Vorgehen ist geprägt von einem wertschätzenden Miteinander zwischen Arzt und RFA sowie dem gesamten Praxisteam. Die RFA kann bei Bedarf nachfragen und gewinnt durch den stimmigen Aufbau der Verantwortungsübernahme Sicherheit. Im Zusammenhang mit Delegation wird auch von teambasierter Versorgung gesprochen, die immer einen Austausch zwischen allen Beteiligten voraussetzt.

Der vorliegende Leitfaden schließt damit die bisher bestehende Lücke und vermittelt die notwendigen Arbeitsschritte von der ersten Idee, mit Delegation arbeiten zu wollen, bis zur Umsetzung einschließlich des Evaluationsschrittes, bei dem die Frage nach der Verbesserung im Mittelpunkt steht. Praktische Tipps und übersichtliche Zusammenfassungen runden die Darstellung ab. Neben dem bekannten Ziel der Sichererstellung der Versorgung ist es abschließend wichtig, hervorzuheben:

- Delegation für RFAs stellt nicht nur eine Veränderung des Aufgabenfeldes, sondern auch eine Personalentwicklung dar.
- Sie bietet eine große Chance für diese Berufsgruppe, sich weiterzuentwickeln, Verantwortung zu übernehmen und mit einer neuen Rolle im Team zu einer optimalen Patientenversorgung und einem sinnvollen Ressourceneinsatz beizutragen. Die bisherigen Rückmeldungen zeigen, dass dies ein nicht zu unterschätzender Motivationsfaktor ist.

Autoren: Dr. Kirsten Hoeper (1), Dr. Maike Kriependorf (2), Prof. Dr. Klaus Krüger (3), Dr. Florian Schuch (4), Patricia Steffens-Korbanka (5)

Hinweis: *Institutionen, in denen mindestens ein Mitglied des BDRh tätig ist, erhalten ein Exemplar des Leitfadens vom BDRh zugeschickt. Weitere Exemplare können bei der Geschäftsstelle des BDRh angefordert werden; eine entsprechende Information finden Sie auf der Internetseite www.bdrh.de. Bei Bestellungen kann eine Schutzgebühr in Höhe von 5,- EUR (inkl. USt.) pro Exemplar erhoben werden.*

1 Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover | 2 Rheumazentrum Niedersachsen e. V. | 3 Rheumatologisches Praxiszentrum München | 4 Internistische Praxisgemeinschaft, Rheumatologie, Erlangen | 5 Rheumapraxis an der Hase, Osnabrück

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

MEDIZINISCHE ARBEITSWELT IM WANDEL

Im Gespräch: Frau Professor Christiane Funken

Christiane Funken ist Professorin der Soziologie i. R. der Technischen Universität Berlin. Neben der Kommunikations- und Mediensoziologe zählt sie Geschlechter- und Organisationsforschung zu ihren Forschungsschwerpunkten. Studien zeigen u. a., dass immer mehr Frauen die Gestaltungsmöglichkeiten der sich ständig wandelnden Wirtschafts- und Beschäftigungswelt auch für ihren eigenen Berufsweg erkennen und nutzen. Zu den aktuellen Entwicklungen in der Medizin, der sich wandelnden Arbeitswelt und der Rolle von Frauen äußert sie sich in einem Gespräch.

Frau Prof. Funken, unterscheidet sich die heutige Arbeitswelt, z. B. der Klinik und der ärztlichen Praxis, von der früheren?

Natürlich, Prozesse wie Digitalisierung, fundamentaler Personalmangel, veränderte Erwartungshaltungen der Beschäftigten, sowie neue Anforderungen durch New Leadership und Diversität, Gleichberechtigung & Inklusion machen auch vor den Kliniken und Arztpraxen nicht Halt. Dieses ist Fakt!

Wenn sich die Arbeitswelt verändert, welche Folgen hat dies für die Betroffenen?

Um Beschäftigte nicht nur zu *werben*, sondern auch zu *binden*, ist eine neue Führungs- und Arbeitskultur notwendig. Gerade in den Kliniken herrschen häufig noch autoritäre Strukturen und Kulturen, d. h. hierarchische und bürokratische Abläufe, die den zügigen und patientenorientierten Prozess – ich möchte fast sagen – blockieren bzw. nicht weiterentwickeln. Gleichzeitig haben sich die gesellschaftlichen Rahmenbedingungen verändert. D. h., die Erwartungshaltungen der Beschäftigten an ihre Arbeit, z. B. in Bezug auf Autonomie, Mitspracherecht, flexible Arbeitszeiten oder Work-Life-Balance, werden immer selbstbewusster eingefordert. Dies gilt vor allem für die dringend benötigten heranwachsenden Ärztegenerationen. Besonders beim Fachkräftemangel in der Medizin haben sich die Kräfteverhältnisse geändert, was im Sinne einer gesicherten Patientenversorgung zu begrüßen ist.

Was die niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte und damit ja auch Unternehmerinnen und Unternehmer betrifft, so finden wir häufig ähnliche Strukturen, wobei ein niedergelassener Arzt bzw. eine Ärztin ja im Prinzip aus sich heraus, zum Teil autodidaktisch, Abläufe, Strukturen und unternehmerische Konzepte entwickeln muss oder müsste.

Prof. Dr. Christiane Funken

Hierbei ist zu betonen, dass die Zahl der Praxisinhaberinnen gestiegen ist. Die Medizin ist eindeutig weiblicher geworden. Dies betrifft insbesondere Personalentwicklungen, wobei immer noch primär Frauen das Assistenzpersonal stellen. Dabei sprechen wir auch von Frauen, die zum Teil alleinerziehend sind, bei denen also die Teilzeitfrage von Bedeutung ist.

„A good mother is always there"..."Dem Mythos zufolge steht [jedoch] fest, dass eine Mutter sich nicht hundertprozentig in ihren Job einbringen kann – auch dann nicht, wenn ihre Kinder tagsüber in der Betreuung sind. Wie sehr sie sich auch anstrengt: Die Organisation der Kinderbetreuung, die emotionale Geiselhaft, die Last des schlechten Gewissens, nicht rund um die Uhr für ihr Kind da sein zu können, werden als eine Bindung von Kräften ausgelegt, die ihr – und zwar nur ihr – im Job fehlen; aber das virtuose Managen von Kindern, Familie und Beruf wird ihr so gut wie nie als ein Plus an Motivation und Leistungsbereitschaft, Kreativität und Flexibilität gutgeschrieben. Dabei hat sich längst gezeigt, dass ausgeprägte Kompetenzen hinsichtlich flexibler Organisation, Interessenausgleich, Multitasking, Risikobewusstsein keineswegs abträglich sind oder ein Unternehmen weniger leistungsfähig machen."

Entsprechen diese neuen Anforderungen auch den Erwartungshaltungen vieler Frauen?

Ja, denn die Arbeits- und Lebensentwürfe der jüngeren Frauen unterscheiden sich nicht mehr von den Erwartungen ihrer männlichen Kollegen. Auch Frauen wollen ein sinnerfülltes und zukunftsorientiertes Berufs- *und* Privatleben führen. Dies ist nicht nur gerecht, sondern auch die einzige Lösung, den katastrophalen Fachkräftemangel zu bewältigen. Allerdings werden vielen engagierten Ärztinnen und Pflegekräften immer noch „Steine in den Weg gelegt", z. B. durch mangelnde Wertschätzung, unflexible Arbeitszeiten, Mobilitätsdruck oder auch Misstrauen in ihre Führungsstärke. Die Doppelbelastung von Berufs- und Familienleben zwingt sie obendrein bis an die Grenzen ihrer Leistungsfähigkeit, leider auch häufig darüber hinaus.

Welche Veränderungen sind dann in einer niedergelassenen Praxis notwendig?

Erfolgreiche und gute Gesundheitsversorgung misst sich an der Qualität der Personalleistung. Im Wettbewerb um qualifizierte Arbeitskräfte gewinnen diejenigen, die den Beschäftigten Arbeitsbedingungen zur Verfügung stellen, die ihren Bedürfnissen entsprechen. Dabei geht es vornehmlich um Sinnhaftigkeit, Potentialentfaltung, Work-Life-Balance, Eigenverantwortung und flexiblere Arbeitsgestaltung.

Auch in Arztpraxen lassen sich Prozesse flexibilisieren. Gerade bürokratische Aufgaben oder z. B. auch Laborbesprechungen können von zu Hause erledigt werden, ebenso wie die Kommunikation mit den Patientinnen und Patienten oder das Schreiben von Berichten etc. ❍

Frau Prof. Funken, haben Sie vielen Dank für das Gespräch!

Quelle: *SHECONOMY – Warum die Zukunft der Arbeitswelt weiblich ist, Christiane Funken, C. Bertelsmann Verlag, München, 2016: 55*

DFG-FACHKOLLEGIENWAHL 2023

Zwei Rheumatologen der DGRh gewählt

Der Wahlvorgang für die Fachkollegien der Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) ist abgeschlossen. Die DFG veröffentlichte jetzt das vorläufige Ergebnis. Für das Fachkollegium Medizin, Fach Rheumatologie, wurden beide zu vergebenen Plätze mit von der DGRh nominierten Wissenschaftlern besetzt: Prof. Dr. Torsten Witte, Hannover, und Prof. Dr. Ulf Wagner, Leipzig, 1. Vizepräsident der DGRh, wurden auf die ersten beiden Rangplätze gewählt.

Der Vorstand und die Geschäftsstelle der DGRh e. V. gratulieren den beiden gewählten Fachkollegiaten sehr herzlich.

Zwischen dem 23. Oktober und 20. November 2023 waren etwa 150.000 wahlberechtigte Wissenschaftler aufgerufen, ihre Stimme hierfür über ein Onlinewahlportal abzugeben. Nach Angaben der DFG-Pressestelle nahmen mit 54.608 Personen etwa 36,4 % der Wahlberechtigten teil und votierten auf elektronischem Wege mit ihren bis zu sechs Stimmen für1.631 Kandidierende. Mit diesem Votum bestimmen sie die zukünftige Wissenschaftsförderung und die Verteilung von Fördergeldern unmittelbar mit. Der Frauenanteil unter den Gewählten stieg leicht an und liegt nun bei 37,9 % – in der vorherigen Amtsperiode waren es 32,1 %.

Die personelle Neuaufstellung in 49 Fachkollegien mit 649 Plätzen gilt für die Amtsperiode von 2024 bis 2028. Gemäß diesem mehrstufigen Wahlprozesse folgt im ersten Quartal 2024 die Feststellung der Wahlergebnisse durch die Präsidentin der DFG, Prof. Dr. Katja Becker. In der abschließenden Konstituierungsphase im Frühjahr finden die ersten Sitzungen der neubesetzten Fachkollegien statt. ❍

Quelle: *Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 10. Januar 2024*

MEDIZINRECHT

Neues Gesellschaftsrecht für Ärzte

Am 01.01.2024 trat das Gesetz zur Modernisierung des Personengesellschaftsrechts (MoPeG) in Kraft. Dabei wurden vor allem die rechtlichen Grundlagen für die Gesellschaft bürgerlichen Rechts (GbR) vollständig neu gefasst. Da die meisten ärztlichen Gemeinschaftspraxen als GbR geführt werden, wird nachfolgend dargelegt, inwieweit für diese Handlungsbedarf besteht.

GbR-Register

Neu eingeführt wird das sog. GbR-Register. Während bislang nicht nachprüfbar war, ob eine GbR (oder umgangssprachlich auch bekannt unter „BGB-Gesellschaft") überhaupt existiert und ob diese durch die für sie auftretenden Personen tatsächlich vertreten wird, ist der Rechtsverkehr durch die Änderung zukünftig geschützt. Im Falle ihrer Eintragung führt die Gesellschaft die Bezeichnung „eGbR".

Wichtig ist dabei, dass für die normale Gemeinschaftspraxis grundsätzliche keine Pflicht zur Eintragung beseht. Da der Gesetzgeber jedoch für diese Gesellschaftsform die Transparenz fördern möchte, wurden Anreize geschaffen, die mit einer Eintragung in das Register einhergehen. Beispielsweise wird ein Formwechsel (z. B. in eine GmbH) nur noch für die eGbR möglich sein. Dies ist vor allem für die Berufsausübungsgemeinschaften interessant, die sich langfristig in eine MVZ GmbH umwandeln möchten, um für einen Verkauf attraktiver zu werden.

Aber auch jede Eintragung im Grundbuch nach dem neuen § 47 Abs. 2 Grundbuchordnung setzt die vorherige Eintragung im Register voraus. Relevant wird dies dann, wenn die Gesellschaft Grundstücke oder Anteile an einer anderen GmbH hält. Zudem wird erwartet, dass zukünftig auch Kreditinstitute vor der Finanzierung eines Projekts auf eine Eintragung bestehen werden. Bei geplanten Investitionen oder anderen drittfinanzierten Projekten, aber auch bei der Aufnahme neuer Gesellschafter wird dies zukünftig zu berücksichtigen sein.

Keine Auflösung bei Tod

Eine weitere elementare Änderung ist die Neuerung, dass die GbR bei Tod und Kündigung nicht mehr aufgelöst wird. Bisher führte der Tod eines Gesellschafters dazu, dass die Gesellschaft aufgelöst wurde. Etwas anderes galt nur dann, wenn die Gesellschafter im Vertrag eine anderweitige Regelung getroffen hatten (sog. Fortführungsklausel). Nach der neuen Gesetzeslage führt der Tod oder die Kündigung eines Gesellschafters nicht mehr automatisch zur Auflösung der GbR, sondern dazu, dass der verstorbene oder kündigende Gesellschafter aus der GbR ausscheidet. Dennoch muss auch zukünftig diese Regelung bei der Vertragsgestaltung im Blick behalten werden. Regelt der Gesellschaftsvertrag nämlich nichts zu dem Schicksal der Gesellschaftsanteile des Ausscheidenden, wachsen diese

RA Christian Koller

den übrigen Gesellschaftern „im Zweifel" nach ihren Verhältnissen zu. Möchte man diesen Automatismus nicht, so sollte dies bereits im Gesellschaftsvertrag anderweitig geregelt werden.

Für den Sonderfall, dass nur noch 2 Gesellschafter vorhanden sind, geht im Falle des Ausscheidens des vorletzten Gesellschafters das vorhandene Gesellschaftsvermögen im Wege der Gesamtrechtsnachfolge auf den verbleibenden Gesellschafter über.

Beteiligungsverhältnisse

Neu im Gesetz sind auch die Stimmenverhältnisse geregelt. Soweit im Gesellschaftsvertrag nichts anderes geregelt war, galt bisher, dass jeder Gesellschafter eine Stimme hatte. Somit war auch der Minderbeteiligte mit seiner Stimme jedem anderen Gesellschafter gleichgestellt. Nach dem MoPeg bestimmt sich die Stimmkraft zukünftig vorrangig nach den vereinbarten Beteiligungsverhältnissen. Letztere sind nach der neuen Gesetzeslage auch maßgeblich für die jeweiligen Anteile der Gesellschafter an Gewinn und Verlust. Aber auch hier gilt: die Gewinnverhältnisse können im Gesellschaftsvertrag oder nachträglich per Gesellschafterbeschluss geändert werden.

CAVE!

Für Ärzte, die sich bereits in einer GbR befinden und in ihrem Gesellschaftsvertrag oder aufgrund von Beschlüssen die Beteiligungsverhältnisse nicht geregelt haben, gilt folgendes: mit Inkrafttreten des MoPeG haben sich quasi über Nacht die →

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

Stimmkraft eines jeweiligen Gesellschafters sowie die Beteiligungsverhältnisse verschoben. Ist die Stimmverteilung nicht geregelt, hat unter Umständen nicht mehr jeder Gesellschafter eine gleichwertige Stimme. Hält beispielsweise ein Gesellschafter mehr Anteile als andere, so ist seine Stimme entsprechend dem Beteiligungsverhältnis ab dem 01.01.2024 gewichtiger.

Geschäftsführung

Die Geschäftsführung steht nach dem MoPeG allen Gesellschaftern in der Art zu, dass sie nur gemeinsam zu handeln berechtigt sind. Haben die Gesellschafter – wie üblich – im Gesellschaftsvertrag vorgesehen, dass mehrere zur Geschäftsführung berechtigt sind, besteht nach neuen gesetzlichen Regelungen im Zweifel Gesamtgeschäftsführungsbefugnis. Sollte eine anderweitige Regelung gewünscht sein, wäre dies ausdrücklich vertraglich festzulegen.

Handlungsbedarf für bestehende GbRs?

Alle Berufsausübungsgemeinschaften, die in einer GbR organisiert sind, sollten das MoPeG zum Anlass nehmen und sich ihren Gesellschaftsvertrag wieder mal durchzulesen, und zwar insbesondere im Hinblick auf Geschäftsführung und Beteiligungsverhältnisse. Insbesondere in Altverträgen, die ohne anwaltliche Hilfe erstellt wurden, dürfte die ein oder andere Überraschung versteckt sein.

Darüber hinaus sollten Sie sich die Frage beantworten, ob eine Eintragung in das Gesellschaftsregister angezeigt ist. Insbesondere wenn eine GbR an einer GmbH beteiligt ist, sollte proaktiv die Eintragung im Gesellschaftsregister geprüft werden. Vor der Registereintragung sollten auch gegebenenfalls bestehende Grundbucheinträge auf ihre Aktualität hin geprüft werden.

Die Eintragung ist seit dem 1. Januar 2024 möglich. ❍

Rechtsanwalt Christian Koller
Fachanwalt für Medizinrecht
TACKE KOLLER
Rechtsanwälte in Partnerschaft mbB
Rindermarkt 3 und 4, 80331 München

EIN SERVICE FÜR BDRH-MITGLIEDER

Sie fragen – Experten antworten

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

Thema: Gesellschaftsrecht

Frage: *Ist nach dem neuen Gesellschaftsrecht auch für Ärzte eine GmbH & Co. KG möglich?*

Antwort: Durch das Gesetz zur Modernisierung des Personengesellschaftsrechts (MoPeG) werden sowohl die offene Handelsgesellschaft (OHG) als auch die Kommanditgesellschaft (KG) – und damit auch die GmbH & Co. KG – für die freien Berufe geöffnet. Hierdurch besteht die Möglichkeit für Gesellschaften eine weitreichende Haftungsreduzierung der Gesellschafter zu erreichen. Anders als bei Partnerschaftsgesellschaften ist die Haftung dann nicht nur auf berufliche Fehler beschränkt, sondern auch für alle anderen Verbindlichkeiten (Miete, Gehälter, Leasingraten etc.). Dies wäre vor allem für Ärzte aus Bundesländern interessant, in denen eine GmbH für Gemeinschaftspraxen verboten ist (z. B. Bayern). Ärzte, die mit dieser Gesellschaftsform liebäugeln, müssen sich aber noch gedulden, da diese Möglichkeit berufsrechtlich für Ärzte (noch) nicht umgesetzt wurde. ❍

Sie möchten rechtliche Fragen beantwortet haben, z. B. zu Wirtschaftlichkeitsprüfungen, Arzthaftung oder Kündigungen, Mietproblemen, Kooperationen. Mailen Sie uns, wir leiten die Fragen weiter: info@wortreich-gik.de.
Nicht alle Fragen/Antworten können publiziert werden. Die Expertenantworten ersetzen keine möglicherweise notwendige Rechtsberatung.

BILDGEBENDE DIAGNOSTIK

Omarthrose: Mögliche Falle bei Diagnose der Polymyalgia rheumatica

ANAMNESE: Die 87-jährige Patientin stellte sich zur rheumatologischen Abklärung vor. Sie bemerkte zunehmende Schmerzen und Funktionseinschränkungen im Bereich der Schultergelenke bds.. Hausärztlicherseits erfolgte unter dem V. a. „Rheuma" ein Therapieversuch mit Steroiden (Prednisolon bis 20 mg/Tag). Darunter konnte keine nennenswerte klinische Besserung erzielt werden. Die Familienanamnese war negativ für eine entzündlich-rheumatische Grunderkrankung.

KLINISCHER BEFUND: 158 cm, 59 kg. Gelenkstatus: Elevation der Arme über die Horizontale schmerzhaft eingeschränkt, rechtsbetont. Schmerzhafter Schürzen- und Hinterhauptsgriff. Schmerzen beim Aufstehen im Becken-, Oberschenkel und Kniebereich. Knötchen an den Fingerendgelenken, insbesondere D 2 und 5 bds. Faustschluss bds. möglich.

LABOR: Hb 10,6 g/dl, CRP <5 mg/l., BKS 14/h, Leukozyten 9.900/µl, ANA negativ.

BILDGEBENDE DIAGNOSTIK: Röntgen (s. u.)

DIAGNOSE: Fortgeschrittene Omarthrose bds.

Als Omarthrose versteht man degenerative Veränderungen des Schultergelenks. Sie ist seltener als die Gon- oder die Coxarthrose, da das Schultergelenk kein gewichtstragendes Gelenk ist und tritt am häufigsten idiopathisch auf. Sie wird aber ebenfalls nach Traumen (z. B. Frakturen des Humeruskopfes) beobachtet oder kann aus chronischer Schulterinstabilität aufgrund rezidivierender Schultergelenkluxationen resultieren. Ein persistierender Defekt im Bereich der Rotatorenmanschette kann ebenfalls zur Omarthrose führen. Eine sekundäre Omarthrose tritt häufig bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, insbesondere der rheumatoiden Arthritis (RA) und vor allem in höherem Alter, auf. Bewegungsabhängige Schmerzen mit Funktionseinschränkung (z. B. bei der Elevation, dem Schürzen- oder Hinterhauptsgriff) sind charakteristisch für eine Omarthrose. Ruheschmerzen treten beim Liegen auf dem degenerativ veränderten Schultergelenk im fortgeschrittenen Stadium auf. Bei der klinischen Untersuchung fällt frühzeitig eine Funktionseinschränkung der betroffenen Schultergelenke auf. Im chronischen Verlauf kann es zu einer sichtbaren Muskelatrophie kommen. Eine Schwellung im Bereich des Schultergelenks ist nur bei gleichzeitiger entzündlicher Gelenkerkrankung (z. B. RA) oder bei aktivierter Arthrose sicht- und tastbar.

RÖNTGEN: ***Abb. 1:*** *Rechtes Schultergelenk a.p.: fortgeschrittene Omarthrose mit hochgradiger Gelenkspaltverschmälerung, subkortikalen Geröllzysten im Pfannendachbereich, Verplumpung des Humeruskopfes und vermehrter Sklerose.* ***Abb. 2:*** *Linkes Schultergelenk a.p: fortgeschrittene Omarthrose mit hochgradiger Gelenkspaltverschmälerung und vermehrter Sklerose.*

Zur Diagnostik werden Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen angefertigt. Typische Befunde der Omarthrose sind eine Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Sklerosierung und in fortgeschrittenen Fällen osteophytäre Randanbauten und subchondrale Zystenbildung im Schulterpfannenbereich als auch dem betroffenen Humeruskopf. Bei klinischem V. a. eine Polymyalgia rheumatica (PMR) sollte auch aufgrund des Alters der Betroffenen eine Omarthrose ausgeschlossen werden. Im vorliegenden Fall waren die nicht erhöhten Entzündungsparameter (CRP, BKS), die für die PMR-Diagnose pathognomonischen Charakter besitzen, und das schlechte Ansprechen auf Steroide wichtige differenzialdiagnostische Hinweise, dass eine fortgeschrittene Omarthrose und nicht PMR Ursache der Schmerzsymptomatik war.

Zur medikamentösen Schmerztherapie können NSAR, Coxibe oder Analgetika eingesetzt werden. Krankengymnastik und physiotherapeutische Maßnahmen können die Beweglichkeit der durch die Arthrose schmerzhaft eingeschränkten Gelenkfunktion verbessern. Operative Maßnahmen, z. B. Gelenkersatz, sind nur selten erforderlich und oft bestehen im fortgeschrittenen Alter der Patienten relative oder absolute Kontraindikationen gegen einen Gelenkersatz.

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

FIBROMYALGIE-SYNDROM

FINAL-Studie: Kaum Schmerzlinderung durch Naltrexon

Die Behandlung der Fibromyalgie bleibt aufgrund der heterogenen Ausprägung eine Herausforderung, die beste Evidenz gibt es für Ausdauertraining und kognitive Verhaltenstherapie. Eine geringere Rolle bei der Schmerzreduktion spielen Medikamente, wobei vor allem Amitriptylin, Duloxetin und Pregabalin zum Einsatz kommen, mitunter auch off-label der Opioidantagonist Naltrexon in niedriger Dosierung – trotz fehlender Studien. Dies ändert nun die von dänischen Experten um Karin Due Bruun, Odense, publizierte randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte FINAL-Studie – einen Erfolg bot sie aber nicht.

Angesichts nur minimaler Evidenz war das Ziel der monozentrischen Studie zu untersuchen, ob eine 12-wöchige Behandlung mit (sehr) niedrig dosiertem Naltrexon (6 mg; die übliche Dosis in zugelassenen Indikationen liegt bei 50-150 mg!) bei Frauen (18 bis 64 Jahre alt; im Mittel 50,6 Jahre) mit Fibroymalgie-Diagnose und einem Schmerzlevel ≥4/10 gegenüber Placebo eine Überlegenheit in der Schmerzreduktion bietet. Von 158 zwischen Januar 2021 und Dezember 2022 gescreenten Patientinnen wurden schließlich 99 im Verhältnis 1:1 auf Naltrexon 6 mg/Tag (1,5 mg-Pillen, Dosiseskalation über 4 Wochen; n=49) oder Placebo (n=50) randomisiert. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Schmerzintensität auf einer 11-Punkt numerischen Rating-Skala (NRS) von Baseline bis Woche 12 in der Intention-to-treat-Population, ebenso stand die Therapiesicherheit im Fokus.

Das Ergebnis war ernüchternd: Der mittlere Rückgang der Schmerzintensität betrug -1,3 Punkte (95% KI -1,7 bis -0,8) unter Naltrexon und -0,9 (95% KI -1,4 bis -0,5) unter Placebo, entsprechend einer Differenz von -0,34 (95% KI -0,95 bis 0,27; p=0,27, Cohen's d 0,23). Ein kleiner Lichtblick war eine Verbesserung von Gedächtnisproblemen unter Naltrexon auf einer 11-Punkte NRS (-1,4 vs. -0,5; p=0,004). Therapieabbrüche infolge unerwünschter Ereignisse (UE) waren in beiden Studienarmen selten (8 vs. 6 %), zu UE kam es bei 84 vs. 86 % der Patienten unter Naltrexon und Placebo; es wurde je ein schweres UE verzeichnet. (1)

Somit zeigte sich für Naltrexon eine gegenüber Placebo weder signifikante noch klinisch relevante Schmerzlinderung; positive Effekte bei individuellen Patientinnen (25 vs. 14 % mit 50 %-Schmerzreduktion) sind aber möglich, wie in einem Editorial Winfried Häuser, München, und Mary-Ann Fitzcharles, Montreal (Kanada), anmerken. Solange aber adäquat gepowerte Studien mit distinkten Entzündungs- respektive Autoantikörperprofilen fehlen, empfahlen sie, Patienten nicht neu auf Naltrexon einzustellen; es muss allerdings bei gut laufender Therapie auch nicht abgesetzt werden. (2)

Quelle:
1 *Lancet Rheumatol 2024; 6(1): e31-e39*
2 *Lancet Rheumatol 2024; 6(1): e5-e6*

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Erhöhen späte Menarche und frühe Menopause das Risiko?

Schon länger wird der Einfluss hormoneller und reproduktiver Faktoren auf das Risiko von Frauen, eine rheumatoide Arthritis (RA) zu entwickeln, diskutiert. Konklusive Daten zur Rolle des Alters bei Beginn der Menarche und/oder Menopause fehlten aber. Die Auswertung einer prospektiven Kohortenstudie mit 223.526 britischen Frauen aus dem U.K. Biobank-Projekt durch chinesische Experten um Hai-Feng Pan, Anhui, lässt nun darauf schließen, dass eine kurze Reduktionsspanne das RA-Risiko steigert.

Während eines medianen Follow-up von 12,39 Jahren wurden 3.313 Frauen mit RA identifiziert. Eine Alter bei Beginn der Menarche >14 Jahre war in Cox-proportionalen Regressionsanalysen mit einem größeren RA-Risiko als ein Alter von 13 Jahren assoziiert (Hazard Ratio, HR 1,13; 95% KI 1,02-1,26). Die multipel adjustierte HR für RA bei Frauen mit Eintritt der Menopause <45 Jahre (vs. 50-51 Jahre) betrug 1,46. Weniger als 33 reproduktive Jahre erhöhten das RA-Risiko (HR 1,39; 95% KI 1,21-1,59). Verglichen mit jenen mit zwei Kindern wiesen auch Frauen mit ≥4 Kindern ein höheres RA-Risiko auf (HR 1,18; 95% KI 1,04-1,34). Des Weiteren hatten auch Frauen mit Hysterektomie (HR 1,40; 95% KI 1,25-1,56) oder Oophorektomie (HR 1,21; 95% KI 1,08-1,35) ein höheres RA-Risiko als solche ohne diese Eingriffe. Sowohl eine Hormonersatztherapie (HRT) (HR 1,46, 95% KI 1.35-1,57) als auch (geringfügig) deren Dauer (HR 1,02; 95% KI 1,01-1,03) waren mit einem erhöhten Risiko für eine RA assoziiert.

Auch wenn die Daten nicht überinterpretiert werden sollten, wird doch verdeutlicht, dass hormonelle und reproduktive Faktoren eine nicht unerhebliche Rolle für das gegenüber Männern deutlich höhere Risiko für die Entwicklung einer RA zu spielen scheinen.

Quelle: *RMD Open 2024; 10(1): e003338*

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

TNF-Inhibitoren protektiv gegen Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse (AISD) wie Hashimoto-Thyreoiditis oder Morbus Basedow und rheumatoide Arthritis (RA) teilen eine gemeinsame genetische Prädisposition – die Prävalenz von AISD ist bei RA-Patienten erhöht. Eine Gruppe schwedischer Experten um Kristin Waldenlind, Stockholm, wies nun in einer großen bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie nach, dass mit DMARDs und insbesondere TNFα-Inhibitoren behandelte RA-Patienten ein niedrigeres Risiko für AISD aufweisen.

Die Hypothese, dass AISD bei RA-Patienten durch ihre DMARD-Medikation aufgehalten werden könnten, prüften die Experten bei 13.732 Patienten mit zwischen 2006 und 2018 de-novo diagnostizierter RA, die in das Swedish Rheumatology Quality Register aufgenommen und im Verhältnis 1:5 63.201 auf Alter, Geschlecht und Region gematchten Kontrollen (ohne RA) aus der Allgemeinbevölkerung gegenübergestellt wurden. Per Cox-Regression wurde das relative Risiko (Hazard Ratio, HR) für eine AISD nach der RA-Diagnose im Vergleich zu den Kontrollen, und unter Berücksichtigung der DMARD-Therapie, geschätzt.

Tatsächlich war entgegen früheren Annahmen das Risiko für eine inzidente AISD bei den RA-Patienten signifikant geringer als im Kontrollarm (n=321 vs. n=1.838; 2,3 vs. 2,9 %, Inzidenz 3,7 vs. 4,6/1.000 Personenjahre; HR 0,81; 95% KI 0,72-0,91). Dies könnte darauf hinweisen, dass zumindest bestimmte, bei RA eingesetzte DMARDs protektiv wirken. So zeigte sich für mit bDMARDs behandelte RA-Patienten eine HR von 0,54 (95% KI 0,39-0,76) für die Entwicklung einer AISD. Signifikant war dies aber nur für die (aber auch am häufigsten eingesetzten) TNFα-Inhibitoren (HR 0,67; 95% KI 0,47-0,96).

Eine Schwäche der Studie ist die relativ vage Definition von AISD (festgemacht an der Verordnung von L-Thyroxin), eine Stärke die hohe Fallzahl und eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 14 Jahren.

Insgesamt scheint nach einer RA-Diagnose durch die Verordnung von bDMARDs – vor allem TNFα-Inhibitoren – aber das Risiko für AISD eher zurückzugehen. ❍

Quelle: *J Intern Med 2023; doi: 10.1111/joim.13743*

Nur geringe Effekte zielgerichteter Therapien auf Osteoporose

Bei rheumatoider Arthritis (RA) wurden positive Effekte bestimmter bDMARDs und tsDMARDs auf den Knochenstoffwechsel beschrieben – ob sie im klinischen Alltag nennenswert Einfluss auf den Verlauf einer Osteoporose nehmen können, ist aber zweifelhaft. Dass eine spezifische antiosteoporotische Therapie unerlässlich ist, bestätigen jetzt japanische Rheumatologen um Yoshiya Tanaka, Kitakyushu, anhand der Real-World-Daten einer multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie.

In die Studie wurden insgesamt 1.164 RA-Patienten zum Zeitpunkt der Erstverordnung eines bDMARDs oder tsDMARDs eingeschlossen. Über 52 Wochen wurden Knochendichte (BMD) und Marker des Knochenstoffwechsels bestimmt. Die Endpunkte waren die Unterschiede in den Veränderungen der BMD in Abhängigkeit vom b/tsDMARD-Typ und die Korrelation zwischen der BMD und Knochenumbaumarkern.

Unter der Therapie mit b/tsDMARDs verbesserte sich die RA-Krankheitsaktivität ausgehend von einem mittleren CDAI-Score von 25,5 zu Baseline auf 4,5 in Woche 26. Bei Patienten ohne antiosteoporotische Therapie zu Baseline und ohne anamnestische Frakturen kam es bis Woche 26 dennoch zu einer signifikanten BMD-Abnahme sowohl am Schenkelhals (S: im Mittel 0,666-0,655 g/cm^3) als auch radial (R: 0,518-0,514). Trotz anhaltend niedriger CDAI-Werte in den Wochen 26-52 (im Mittel 5,3-4,4) wurde eine kontinuierliche Abnahme der BMD verzeichnet (in Woche 52 S: 0,653; R: 0,509). Während keines der b/tsDMARDs den Knochenverlust aufhielt, blieb die BMD bei Patienten auf einer antiosteoporotischen Therapie im Studienverlauf stabil (Wochen 0/26/52 S: 0,551/0,551/0,555; R: 0,415/0,416/0,415). Obwohl positive Effekte von b/tsDMARDs auf Knochenumbaumarker erkennbar waren, hatten diese keinen Einfluss auf den BMD-Verlauf. Die Real-World-Daten verdeutlichen die Wichtigkeit einer konsequenten antiosteoporotischen Therapie bei RA-Patienten – mit b/tsDMARDs allein ist eine progressiver BMD-Verlust zu erwarten. Auch scheint die Korrelation zwischen Knochenumbaumarkern und BMD schwach zu sein, weshalb ein regelmäßiges BMD-Monitoring spätestens bei früher RA-assoziierter Osteoporose ratsam ist. ❍

Quelle: *Rheumatology 2023; doi: 10.1093/rheumatology/kead579*

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Hohes Alter und Niereninsuffizienz: Methotrexat im Fokus

Laut den neuen DGRh-Empfehlungen zum Einsatz von DMARDs in höherem Alter und bei Niereninsuffizienz sollte Methotrexat (MTX) bei einer eGFR >60 ml/min. in voller und bei einer eGFR 45-60 ml/min. in halber Dosis eingesetzt werden, darunter ist es kontraindiziert. In höherem Alter ohne Niereninsuffizienz ist keine Dosisreduktion erforderlich. Dass die Kombination aus höherem Alter und Niereninsuffizienz in puncto MTX tatsächlich problematisch ist, macht eine retrospektive kanadische populationsbasierte New User-Kohortenstudie mit Propensity Score (PS)-Matching von Flory T. Muanda, London, und Kollegen klar.

Obwohl der Zusammenhang gut dokumentiert ist, ist doch die kürzlich veröffentlichte Studie zum 90-Tages-Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) bei älteren Patienten mit Niereninsuffizienz unter niedrig dosiertem MTX versus Hydroxychloroquin (HCQ) – dieses wurde aufgrund der sich überschneidenden Indikationen wie rheumatoide Arthritis (RA) oder systemischer Lupus erythematodes (SLE) gewählt, von einigem Interesse. In die Studie eingeschlossen wurden 4.618 PS-gematchte Patienten ≥66 Jahre (median 76 Jahre, 59 % Frauen) mit Niereninsuffizienz (eGFR <60 ml/min/1,73 m²; aber keine Dialyse), primär mit RA (>50 %), ca. 25 % mit atopischer Dermatitis, sowie mit Psoriasis, SLE, Dermatomyositis und Sklerodermie. Jeweils 2.309 Teilnehmer hatten MTX (5-35 mg/Woche) oder HCQ (200-400 mg/Tag) erhalten. Der primärer SUE-Endpunkt umfasste Krankenhausaufnahmen aufgrund von Myelosuppression, Sepsis und pneumo- oder hepatotoxischen Effekten innerhalb von 90 Tagen nach Therapiebeginn.

Im Ergebnis kam es unter MTX und HCQ bei 3,55 bzw. 1,73 % der Patienten zu einem SUE (Rate Ratio, RR, 2,05; 95% KI 1,42-2,96). In Subgruppenanalysen stieg das Toxizitätsrisiko progressiv bei geringerer eGFR an (z. B. eGFR <45 ml/min/1,73 m²: RR 2,79; 95% KI 1,51-5,13). In einem sekundären Vergleich mit HCQ-Anwendern hatten MTX-Nutzer mit höheren Dosierungen (15-35 mg/Woche) ein besonders hohes Risiko.

Auch wenn man den Vergleich mit HCQ diskutieren kann, verdeutlicht die Studie das in diesem Kollektiv bestehende Risiko für MTX-Toxizitäten, dem die DGRh-Empfehlungen aber bereits ausreichend Rechnung tragen. ❍

Quelle: *JAMA Netw Open 2023; 6(11): e2345132*

Biologika versus JAK-Inhibitoren: Neue Registerdaten

In der klinischen ORAL Surveillance-Studie zeigte sich bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) mit erhöhtem kardiovaskulären Ausgangsrisiko unter dem Januskinase-Inhibitor (JAKi) Tofacitinib ein im Vergleich zu TNFα-Inhibitoren (TNFi) höheres Risiko für unerwünschte Ereignisse (UE), das sich in dieser Form aber in einer ganzen Reihe von Real-World-Registern nicht bestätigte. Die internationale JAK-pot-Studiengruppe um Romain Aymon, Genf (Schweiz), verglich nun das Risiko für ein Absetzen aufgrund von UE bei Zweitlinientherapien in einer großen RA-Population aus dem klinischen Alltag.

Eingeschlossen wurden Patienten aus 17 Registern der JAK-pot-Kollaboration, die eine Therapie mit einem JAKi, TNFi oder anderem bDMARD (OMA) neu aufnahmen. Primärer Endpunkt war die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Mit Hilfe von nicht-adjustierten und adjustieren Ursachen-spezifischen Cox-proportionalen Risikomodellen wurden einerseits UE-assoziierte Therapieabbrüche zwischen JAKi, TNFi und OMA-bDMARDs verglichen, andererseits auch innerhalb der Gruppe der JAKi.

Von den 46.913 Behandlungszyklen erfolgten 12.523 mit einem JAKi (43 % Baricitinib, 40 % Tofacitinib, 15 % Upadacitinib, 2 % Filgotinib), 23.391 mit einem TNFi und 10.999 mit einem OMA-bDMARD. Die adjustierte Ursachen-spezifische Hazard Ratio (HR) für einen Therapieabbruch aufgrund von UE war zwischen TNFi und JAKi vergleichbar (HR 1,00; 95% KI 0,92-1,10), höher für OMA-bDMARDs versus JAKi (HR 1,11; 95% KI 1,01-1,23), niedriger für TNFi im Vergleich zu Tofacitinib (HR 0,81; 95% KI 0,71-0,90), aber höher für TNFi gegenüber Baricitinib (HR 1,15; 95% KI 1,01-1,30) und niedriger für TNFi versus JAKi bei – dem ORAL Surveillance-Kollektiv entsprechend – Patienten in einem Alter ≥65 Jahre mit ≥1 kardiovaskulären Risikofaktor (HR 0,79; 95% KI 0,65-0,97). Im Ergebnis waren JAKi somit nicht mit mehr Therapieabbrüchen aufgrund von UE im Vergleich zu TNFi assoziiert, in einer der ORAL Surveillance-Studie entsprechenden Subgruppe war allerdings doch ein Signal zu sehen. Die Subgruppenanalyse ergab JAKi-spezifische Unterschiede mit einem erhöhten Risiko unter Tofacitinib versus TNFi. Generell sollten die Daten aufgrund des Studiendesigns nur mit Vorsicht interpretiert werden. ❍

Quelle: *Ann Rheum Dis 2023; doi: 10.1136/ard-2023-224670*

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Biologika und JAK-Inhibitoren im Real-World-Vergleich

Obwohl eigentlich nicht empfohlen, werden doch Biologika und Januskinase-Inhibitoren (JAKi) bei rheumatoider Arthritis (RA) gar nicht selten als Monotherapien eingesetzt. Japanische Rheumatologen um Akira Onishi, Kyoto, verglichen jetzt in der multizentrischen ANSWER-Kohortenstudie die Effektivität und Verträglichkeit von verschiedenen bDMARD- und JAK-Inhibitor-Monotherapien im klinischen Alltag.

In die Studie eingeschlossen wurden RA-Patienten, die eine bDMARD/JAKi-Monotherapie ohne begleitende csDMARDs begannen. Unterschieden wurden Monotherapieregime mit Interleukin-6-Rezeptorinhibitoren (IL-6Ri), Abatacept, JAKi oder TNFα-Inhibitoren (TNFi).

Multiple Propensity Score-basierte „inverse probability of treatment weighting"(IPTW)-Schätzungen wurden angewendet, um den Selektionsbias zu reduzieren. Lineare gemischte Modelle mit IPTW dienten der Ermittlung von Veränderungen der Krankheitsaktivität (DAS28-ESR in Woche 24), die Retentionsraten der verschiedenen Monotherapien wurden mittels IPTW Cox-proportionaler Risikomodelle verglichen.

In die Auswertung gelangten 849 Therapiezyklen von 635 RA-Patienten (IL-6Ri, n=218; Abatacept, n=183; JAKi, n=92; TNFi, n=356). Die Differenz in der Veränderung des DAS28-ESR in Woche 24 als primärem Outcome war mit -0,93 Punkten (95% KI -1,20 bis -0,66) niedriger in der IL-6Ri-Gruppe gegenüber TNFi, während jene für Abatacept und JAKi vergleichbar mit jener von TNFi war (-0,20; 95% KI -0,48 bis 0,08 bzw. -0,25; 95% KI -0,67 bis 0,16). Der Einsatz von IL-6Ri war mit einer insgesamt signifikant niedrigeren Absetzrate im Vergleich zu TNFi assoziiert (Hazard Ratio, HR 0,55, 95% KI 0,39-0,78; p=0,001). Gegenüber TNFi fanden sich hingegen für Abatacept und JAKi vergleichbare Retentionsraten. In der IPTW-Analyse war somit die Monotherapie mit IL-6-Ri gegenüber TNFi in puncto Effektivität und Retentionsrate überlegen, während Abatacept, JAKi und TNFi gleichauf lagen. Die Ergebnisse sind zwar interessant, zu viel sollte man trotz aller Versuche, einen Selektionsbias zu minimieren, aber nicht hineinlesen – so scheinen die JAKi hier durchaus etwas unterbewertet zu sein. ❍

Quelle: *Rheumatology 2023; doi: 10.1093/rheumatology/kead620*

Unterschiedliche Effektivität von Biologika bei Seronegativität

Ob und inwieweit sich in der Praxisrealität die Wirksamkeit verschiedener Biologika bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die negativ für Rheumafaktor (RF) und anticitrullinierte Proteinantikörper (ACPA) sind, unterscheidet, untersuchten kürzlich italienische Rheumatologen um Florenzo Iannone, Bari, in einer retrospektiven Studie.

In der Studie wurde bei ausgewählten 81 seronegativen und 404 seropositiven RA-Patienten, die eine Therapie mit Abatacept, TNFα-Inhibitoren oder Tocilizumab erhielten, über einen Follow-up-Zeitraum von 10 Jahren die Effektivität durch eine Analyse des Drug Survivals mittels Kaplan-Meyer-Schätzer bestimmt. Die Überlebensraten wurden mittels Log rank-Test verglichen und Hazard Ratios (HRs) für ein Therapieabsetzen durch multivariate Cox-Regression berechnet.

Die klinischen Charakteristika der beiden Gruppen waren vergleichbar mit Ausnahme eines signifikant höheren Prozentsatzes von inadäquatem Ansprechen auf vorherige bDMARDs in der Gruppe der seronegativen RA-Patienten (p=0,02). In der Gruppe mit seronegativer RA stach Tocilizumab mit einer Überlebensrate von 73,9 % mit einer mittleren Überlebenszeit von 76,8 Monaten (95% KI 61-92) hervor. Diese war damit signifikant höher im Vergleich zu Abatacept (37,5 %, mittlere Überlebenszeit 37,1 Monate, 95% KI 22-51; p=0,01). Anti-TNFα-Therapien lagen dazwischen (50,0 %, mittlere Überlebenszeit 63,5 Monate, 95% KI 47-79), wobei die Differenz nicht signifikant war. Im Gegensatz dazu fanden sich bei den Patienten mit seropositiver RA keine signifikanten Unterschiede bei den Raten des Drug Survivals. Als negative Prädiktoren für ein Absetzen der Therapie wurden RF/ACPA-Positivität (HR 0,56) und männliches Geschlecht (HR 0,58) identifiziert, während eine Therapie mit Abatacept (HR 1,88) oder Anti-TNFα-Antikörpern (HR 1,79), keine Komedikation mit einem csDMARD (HR 1,74), keine Knochenerosionen (HR 1,41) und ein höherer HAQ-Score (HR 1,58) sich als positive Prädiktoren erwiesen.

Für genauere Aussagen hinsichtlich eines unterschiedlichen Ansprechens auf bestimmte bDMARDs bei seronegativer RA ist es zu früh, die Befunde müssten zunächst in prospektiven Studien mit deutlich größeren Kohorten bestätigt werden. ❍

Quelle: *Rheumatology 2023; doi: 10.1093/rheumatology/kead619*

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Moderate Therapiereduktion ist wohl am realistischsten

Auf dem ACR-Kongress wurden kürzlich die 3-Jahres-Daten der ARCTIC REWIND-Studie diskutiert, die verdeutlichen, dass bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) in anhaltender Remission ein vollständiges Absetzen von bDMARDs schwierig ist. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die von Joanna Kedra, Paris (Frankreich), und Kollegen publizierte multizentrische, offene, randomisierte, klinische Nicht-Unterlegenheits-Studie ToLEDo, in der ein progressives Spacing von Tocilizumab und Abatacept mit einer Fortführung dieser Therapien in voller Dosierung über 2 Jahre verglichen wurde.

In die ToLEDo-Studie eingeschlossen wurden 233 Patienten mit etablierter RA, die unter Tocilizumab oder Abatacept in stabiler Dosierung in anhaltender Remission waren. Diese wurden randomisiert auf eine Therapiefortführung in voller Dosierung (VD) oder progressive Intervallverlängerung der s.c.-Injektionen alle drei Monate entlang des DAS28-Scores bis hin zum völligen Absetzen des jeweiligen bDMARDs (PI). Primärer Endpunkt war der Verlauf der Krankheitsaktivität gemäß dem DAS44 in einem 2-jährigen Follow-up (Per-Protokoll-Analyse mit einem linearen gemischten Modell, evaluiert als Nicht-Unterlegenheits-Test basierend auf einem einseitigen 95% KI mit einer Marge von 0,25 im Steigungsunterschied). Weitere Endpunkte waren die Inzidenz von Schüben und eine Progression struktureller Schäden.

Insgesamt 202 der Patienten gingen in die Per-Protokoll-Analyse ein, 90 im VD- und 112 im PI-Arm. In letzterer Gruppe konnten zum Ende des Follow-up 16,2 % ihr bDMARD absetzen und 46,9 % die Dosis reduzieren, während 36,9 % zur vollen Dosierung zurückkehrten. Eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber der VD-Therapiefortführung konnte mit einer Differenz im Steigungsunterschied von 0,10 (95% KI -0,10 bis 0,31) für den primären Endpunkt nicht nachgewiesen werden. Dasselbe galt nach zwei Jahren für die Inzidenz von RA-Schüben mit einer Differenz von 42,6 % (95% KI 30,0-55,1) und die Rate der Progression struktureller Schäden mit einer Differenz von 13,9 % (95% KI -6,7 bis 34,4). Fazit: In der ToLEDo-Studie wurde der Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit der untersuchten Tocilizumab- bzw. Abatacept-Taperingstrategie verpasst. Dennoch ist Glas eher halb voll, denn schließlich konnten >15 % das bDMARD absetzen und fast 50 % es substanziell reduzieren. ❍

Quelle: *Arthritis Rheumatol 2023; doi: 10.1002/art.42752*

Völlig therapierefraktäre Fälle sind ausgesprochen selten

Erst kürzlich war seitens der EULAR der Begriff Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis (D2T-RA) definiert worden. In einer Querschnittsstudie untersuchte nun eine britische Studiengruppe um Dennis McGonagle, Leeds, die Häufigkeit einer polyrefraktären RA, definiert als Versagen auf alle bDMARDS und tsDMARDs. Ferner wurde anhand einer objektiven Synovitis im Ultraschall (US) geprüft, ob Patienten mit persistierender entzündlicher, refraktärer RA (PERRA) und nicht-entzündlicher, refraktärer RA (NERRA) distinkte klinische Phänotypen bei D2T-RA und polyrefraktärer RA darstellen.

In die Studie gingen 1.591 RA Patienten auf b/tsDMARDs und Evaluation gemäß der D2T-RA-Kriterien und Subklassifizierung als polyrefraktär im Falle einer Ineffektivität respektive Unverträglichkeit mindestens eines Medikaments jeder Substanzklasse ein. PERRA war definiert als US-Synovitis in ≥1 geschwollenen Gelenk and NERRA falls absent. Sowohl univariate Tests als auch eine multivariate logistische Regression wurde durchgeführt, um mit Polyrefraktärität, PERRA- und NERRA-Phänotypen assoziierte Faktoren zu identifizieren. Letztlich auswertbar waren 1.469 RA-Patienten, davon erfüllten 247 (16,8 %) die D2T-RA-Kriterien und davon wiederum nur 40 (2,7 %) jene für eine polyrefraktäre RA. Diese letztere Gruppe hatte im Vergleich zu anderen D2T-RA-Patienten einen höheren DAS28-CRP (median 5,4 vs, 5,02; p<0,05), höhere CRP-Spiegel (median 13 vs. 5 mg/l; p<0,01) und auch Raten von (jemals) Rauchern (20 vs. 4 %; p<0,01). Rauchen war mit polyrefraktärer RA assoziiert (Odds Ratio, OR 5,067, 95% KI 1,774-14,472; p=0,002). Von 107 D2T-RA-Patienten mit rezentem US wurden 61 (57 %) als PERRA und 46 (43 %) als NERRA klassifiziert. Dabei zeichneten sich NERRA-Patienten durch einen höheren BMI (median 30 vs. 26; p<0,001), eine höhere Fibromyalgie-Prävalenz (15 vs. 3 %; p<0,05), weniger geschwollene Gelenke (median 2 vs. 5; p<0,001) und niedrigere CRP-Spiegel (5 vs. 10 mg/l; p<0,01) aus.

Somit haben nur knapp 3 % der D2T-RA-Patienten auf sämtliche b/tsDMARD-Klassen versagt. Bei den D2T-RA-Patienten hatten weniger als 60 % objektive Entzündungszeichen; hier müssten innovative Therapiestrategien ansetzen. ❍

Quelle: *Arthritis Rheumatol 2023; doi: 10.1002/art.42767*

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Schubrisiko unter Checkpoint-Inhibitoren im Fokus

Bei Patienten mit vorbestehender rheumatoider Arthritis (RA), die aufgrund einer Krebserkrankung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) behandelt werden, besteht die Befürchtung hierdurch RA-Schübe zu provozieren. US-amerikanische Experten um Jeffrey A. Sparks, Boston, untersuchten dieses Risiko sowie dessen Management und Einfluss auf das Outcome der RA in einer retrospektiven Kohortenstudie.

Für die Studie qualifizierten sich die 2010er ACR/EULAR-Kriterien für RA erfüllende Patienten, bei denen krebsbedingt an zwei Instituten zwischen 2011 und 2022 in Boston ein ICI initiiert wurde. Beschrieben wurde der Einsatz von Immunmodulatoren und Baseline-Veränderungen beim ICI-Start, die Häufigkeit und Schwere von RA-Schüben sowie die Risikofaktoren hierfür. Bei Patienten, die mindestens drei Monate überlebten, wurde mittels Cox-Regression geprüft, ob RA-Schübe binnen der ersten drei Monate mit der Mortalität assoziiert waren. In die Analyse gingen 100 Patienten mit vorbestehender RA ein (im Mittel 70,3 Jahre, 63 % Frauen, 89 % auf PD-1-Monotherapie, 50 % Lungenkrebs). Beim ICI-Start waren 71 % seropositiv, 82 % in Remission/niedriger Krankheitsaktivität, 24 % waren auf Glukokortikoiden (GK), 35 % auf csDMARDs und 10 % auf bDMARDs oder tsDMARDs. GK wurden bei ICI-Initiierung beibehalten, DMARDs nur zu 9 % abgesetzt.

Zu RA-Schüben kam es bei 46 %, bei 31/100 innerhalb der ersten drei Monate. Diese waren überwiegend mild RA (35 bzw. 54 % Grad 1 oder 2; 11 % Grad 3), in 4 % der Fälle war eine Hospitalisierung erforderlich. Begleitenden immunassoziierte unerwünschte Ereignisse traten bei 33 % jener Patienten mit Schub auf. Während des Follow-up verstarben 72/100, davon 21 binnendrei Monaten. Abgesehen von Seropositivität (adj. Hazard Ratio, HR 1,95; 95% KI 1,02-3,71) waren keine anderen Baseline-Faktoren (Krebsart, Krankheitsaktivität, RA-Dauer etc.) mit RA-Schüben assoziiert. Bei 20 % wurden im Schub ICI abgesetzt oder pausiert. Ein RA-Schub in den ersten drei Monaten war nicht mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert (adj. HR 1,24; 95% KI 0,71-2,16). Die RA-Therapie wurde bei ICI-Start somit nur selten modifiziert, bei knapp 50 % der Patienten kam es zu einem (meist leichten) Schub, der mit den üblichen Medikamenten beherrschbar war. Ein Pausieren von ICIs aufgrund schwerer RA-Schübe war selten erforderlich, letztere waren nicht mit der Mortalität assoziiert.

Quelle: *Semin Arthritis Rheum 2024; 64: 152335*

Erhöhtes Risiko für die meisten Krebsentitäten

Ältere Studien weisen auf ein um 10 bis 30 % erhöhtes Krebsrisiko von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) gegenüber der Allgemeinbevölkerung hin. Ob neuere Therapie(-strategien) dies verändert haben, untersuchten französische Experten um Raphaèle Seror, Paris, anhand von Versicherungsdaten im Système National des Données de Santé (SNDS) zwischen Januar 2010 und Dezember 2020. Sie verglichen dabei die Alters- und Geschlechts-standardisierten Inzidenzraten (auch spezifische Tumorlokalisationen) behandelter RA-Patienten mit der französischen Bevölkerung.

Im Studienverlauf trugen 257.074 behandelte RA-Patienten 2.098.238 Personenjahre zur Hauptanalyse bei. Das Gesamtrisiko für Krebs war bei den RA-Patienten erhöht mit einem standardisierten Inzidenzratenverhältnis (SIR) von 1,20 (95% KI 1,17-1,23).

Das Risiko war spezifisch erhöht für Lungen- (SIR 1,41; 95% KI 1,36-1,46), Blasen- (SIR 2,38; 95% KI 2,25-2,51), Gebärmutterhals- (SIR 1,80; 95% KI 1,62-2,01) und Prostatakrebs (SIR 1,08; 95% KI 1,04-1,13) sowie Melanome (SIR 1,37; 95% KI 1,29-1,46), diffus großzellige B-Zell-Lymphome (SIR 1,79; 95% KI 1,63-1,96), multiple Myelome (SIR 1,42; 95% KI 1,27-1,60) und Hodgkin-Lymphome (SIR 2,73; 95% KI 2,31-3,23). Einige Krebsentitäten waren dagegen seltener als in der Allgemeinbevölkerung wie Pankreas- (SIR 0,90; 95% KI 0,83-0,97) sowie Brust- (SIR 0,91; 95% KI 0,88-0,94) und Gebärmutterschleimhautkrebs (SIR 0,77; 95% KI 0,71-0,84).

Bei den RA-Patienten war über die Zeit ein leichter, aber signifikanter Anstieg für das Gesamtkrebsrisiko zu verzeichnen, zugleich nahm im Trend das Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome ab. Mit Rituximab behandelte RA-Patienten hatten (wohl indikations- bzw. risikobedingt) das höchste Krebsrisiko.

Fazit: Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weisen RA-Patienten ein insgesamt erhöhtes Krebsrisiko auf. Dieses erstreckt sich auf eine ganze Reihe von Krebsentitäten und Lymphomen, eine Ausnahme bilden demnach Pankreas-, Brust- und Gebärmutterschleimhautkrebs, die sogar seltener auftreten.

Quelle: *Lancet Reg Health Eur 2023; 35: 100768*

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Erste Real-World-Erfahrungen mit Antifibrotika bei ILD

Für Patienten mit rheumatoider Arthritis-assoziierter interstitieller Lungenerkrankung (RA-ILD) steht seit einiger Zeit mit Nintedanib ein zugelassenes Antifbrotikum zur Verfügung, off-label wird mitunter auch Pirfenidon eingesetzt. US-amerikanische Experten um Jeffrey A. Sparks, Boston untersuchten jetzt in einer retrospektiven Kohortenstudie erstmals die Effektivität und Verträglichkeit antifibrotischer Therapien bei RA-ILD-Patienten im klinischen Alltag.

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit definitiver RA-ILD, denen zwischen 2014 und 2023 Nintedanib oder Pirfenidon verordnet wurde. Erfasst wurden Lungenfunktionstests (LFTs), unerwünschte Ereignisse (UE), Verträglichkeit und klinische Daten. Berechnet wurde auf Basis der LFTs der Verlauf der prädizierten forcierten Vitalkapazität (FVCp%) 18 Monate vor und nach Antifibrotika-Initiierung. Das Lungentransplantat-freie Überleben und die Retention wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen und mit Lungentransplantation oder der Mortalität assoziierte Baseline-Faktoren mittels Cox-Regressionsanalysen ermittelt. Analysiert wurden 74 RA-ILD-Patienten, die neu Nintedanib (n=40) oder Pirfenidon (n=34) erhielten (im Mittel 67,8 Jahre, 53 % Männer), das mediane Follow-up erstreckte sich über 89 (4 bis max. 387) Wochen. Es zeigten sich signifikante Verbesserungen im FVCp%-Verlauf (-0,3 %/Jahr nach Initiierung vs. -6,2 %/Jahr zuvor; p=0,03) ohne klarem Unterschied zwischen Nintedanib und Pirfenidon.

35 % der Patienten verstarben, 5 % benötigten eine Lungentransplantation. Männliches Geschlecht und starkes Rauchen waren jeweils mit Lungentransplantation oder Mortalität assoziiert. Bei 55 % der Patienten kam es zu UEs, überwiegend gastrointestinale (GI) UEs (n=30). Das initiale Antifibrotikum wurde bei 46 % abgesetzt, meist aufgrund GI-UEs (n=19). Die mediane Retentionszeit betrug 142 Wochen (95% KI 56-262) ohne Unterschied zwischen Nintedanib und Pirfenidon (p=0,68).

Somit zeigte sich eine moderate Verbesserung des FVCp%-Verlaufs, ein Absetzen aufgrund von GI-UEs war nicht selten. Die im klinischen Alltag hohe Mortalitätsrate verdeutlicht, dass es bei schwerer RA-ILD weiterhin neuer Therapiestrategien bedarf. ❍

Quelle: *Semin Arthritis Rheum 2024; 64: 152312*

Risikofaktoren für interstitielle Lungenerkrankung auf der Spur

Obwohl die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) eine kritische extraartikuläre und prognostisch relevante Manifestation der rheumatoiden Arthritis (RA) darstellt, ist nur wenig über deren Risikofaktoren bekannt. Südkoreanische Rheumatologen um Hong Ki Min, Seoul, untersuchten jetzt anhand von prospektiv generierten Daten aus dem multizentrischen Korean College of Rheumatology Biologics and Targeted Therapy (KOBIO)-Register in einer Real-World-Population die Effekte von demografischen, klinischen, therapeutischen und Umweltfaktoren auf die Inzidenz einer RA-ILD.

In das KOBIO-Register wurden mit bMARDS oder tsDMARDs bzw. csDMARDs behandelte RA-Patienten eingeschlossen und mögliche Einflussfaktoren (Baseline-Charakteristika wie Krankheitsaktivität, Laborwerte, Röntgenprogression oder z. B. die Art der Therapie) auf die Entwicklung einer RA-ILD zu Baseline und danach jährlich erfasst. Kaplan-Meier-Kurven und der Log-rank-Test dienten dem Vergleich der ILD-Inzidenz bei Patienten, die verschiedene b/tsDMARDs erhielten, Hazard Ratios (HRs) wurden mithilfe von Cox-Regressionsanalysen berechnet. Insgesamt 2.492 Teilnehmer, 1.967 auf b/tsDMARDs und 525 auf csDMARDs, wurden analysiert.

Im Ergebnis fand sich nicht unerwartet in der b/tsDMARD-Gruppe im Vergleich zu jener auf csDMARDs eine längere Krankheitsdauer, höhere ESR bzw. CRP-Werte und eine höhere Krankheitsaktivität gemäß dem DAS28.

Die Inzidenz der ILD war signifikant höher bei RA-Patienten unter einer Therapie mit TNFα-inhibitoren und Abatacept gegenüber csDMARDs (Log-rank p<0,001). In einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse fand sich jedoch keine Assoziation mit dem bDMARD-Subtyp oder mit csDMARDs bzw. tsDMARDs (Cave: geringe Gruppengröße auf JAK-Inhibitoren).

Als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer ILD identifiziert wurden hierin dagegen ein höheres Alter (HR 1,057; p=0,001), männliches Geschlecht (HR 2,824; p=0,007), der Zeitgemittelte DAS28 (HR 2,241; p<0,001) und RF-Titer (HR 1,009; p=0,007).

Insbesondere bei RA-Patienten mit diesen Risikofaktoren sollte daher eine sorgfältige Verlaufsbeobachtung (auch) in puncto RA-ILD sichergestellt werden. ❍

Quelle: *Ther Adv Musculoskelet Dis 2024; 16: doi: 10.1177/1759720X231218098*

AXIALE SPONDYLOARTHRITIS

Verlangsamung der radiografischen Progression durch NSAR?

Mit der klinisch relevanten Frage, ob und inwieweit NSAR respektive Coxibe bei Patienten mit radiografischer axialer Spondyloarthritis (r-axSpA) jenseits der rein symptomatischen Verbesserung zusätzlich zu TNFα-Inhibitoren (TNFi) auch eine Verlangsamung der radiografischen Progression bewirken, beschäftigte sich die von Fabian Proft, Berlin, und Kollegen zunächst auf dem EULAR 2022 vorgestellte und jetzt aktuell publizierte randomisierte, kontrollierte CONSUL-Studie.

In einer früheren Studie war die kontinuierliche Einnahme des COX-2-selektiven NSAR Celecoxib über zwei Jahre mit einer Verzögerung der radiografischen spinalen Progression bei r-axSpA-Patienten (vor allem solchen mit hohem CRP) assoziiert. Nicht nachweisbar war ein solcher Effekt hingegen in einer anderen Studie zum Vergleich der kontinuierlichen bzw. bedarfsweisen Einnahme des nicht-COX-selektiven NSAR Diclofenac über zwei Jahre. Bessere Daten liegen hierzu für TNFi vor, wobei sich positive Effekte aber erst nach vier Jahren zeigten. Eine Kombination aus TNFi und NSAR bzw. Coxib war noch nicht prospektiv untersucht worden – hier setzte nun die CONSUL-Studie an.

Unter TNFi nur partiell positive NSAR-Zusatzeffekte

Deren Ziel war es, die Effekte einer Behandlung mit Celecoxib in Kombination mit dem TNFi Golimumab im Vergleich zum TNFi (Golimumab) allein auf das Fortschreiten struktureller Schäden an der Wirbelsäule (radiografische Progression) über einen Zeitraum von 2 Jahren bei r-axSpA-Patienten zu untersuchen. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität (BASDAI ≥4), NSAR-Versagen und Risikofaktoren für eine radiografische Progression in der Wirbelsäule: CRP >5 mg/l und/oder ≥1 Syndesmophyt(en). Die Studie bestand aus zwei Phasen: einer 12-wöchigen Run-in-Phase, in der zunächst 128 Patienten mit Golimumab 50 mg alle 4 Wochen s.c. behandelt wurden, gefolgt von einer 96-wöchigen kontrollierten Behandlungsphase, in der 109 Patienten mit einer BASDAI-Verbesserung von ≥2 Punkten im Verhältnis 1:1 auf Golimumab plus Celecoxib 2x 200 mg/Tag (n=54) oder auf Golimumab allein (n=55) randomisiert wurden. Primärer Endpunkt war die radiografische Progression in der Wirbelsäule, die über die Veränderung des modifizierten Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) nach 108 Wochen bewertet wurde. Insgesamt 97 (45 vs. 52) Patienten schlossen die Studie in Woche 108 ab.

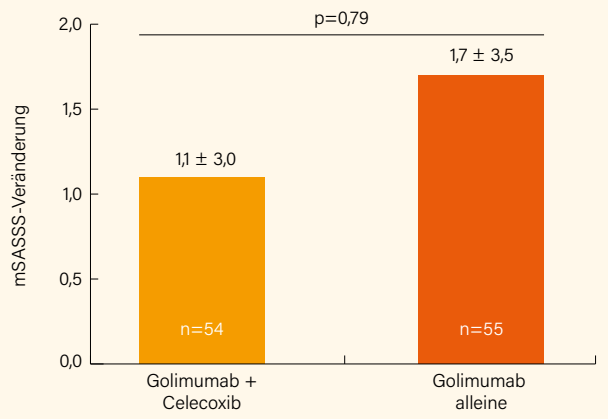


Abb.: *CONSUL-Studie: mSASSS-Veränderung unter der Kombination aus Golimumab und Celecoxib vs. Golimumab allein nach 2 Jahren bei Patienten mit r-axSpA*

Im Ergebnis betrug die mSASSS-Veränderung nach 108 Wochen 1,1 (95% KI 0,4-1,8) bzw. 1,7 (95% KI 0,8-2,6) Punkte unter der Kombinationstherapie mit Golimumab plus Celecoxib bzw. der Golimumab-Monotherapie (p=0,79) *(Abb.)*. Neue Syndesmophyten traten bei 11 bzw. 25 % der Patienten unter der Golimumab plus Celecoxib-Kombinationstherapie bzw. der Golimumab-Monotherapie auf (p=0,12). Der Nachweis eines statistisch signifikanten Vorteils der zusätzlichen Celecoxib-Einnahme wurde somit verfehlt, numerische Vorteile waren in dieser Hochrisikopopulation aber erkennbar. Im Verlauf der Studie kam es in beiden Armen zu einer vergleichbaren Anzahl aller bzw. schwerer unerwünschter Ereignisse.

Zusammenfassend liefert die Studie neue Evidenz über den Effekt von NSAR (und hier insbesondere von COX-2-Inhibitoren) auf die radiografische Progression bei der r-axSpA. Insgesamt scheint dieser nicht sehr groß zu sein, weshalb man weiterhin die NSAR (Coxib)-Gabe nur bei r-axSpA-Patienten empfehlen kann, die eine klinische Indikation (d. h. Symptome wie Schmerz und Steifigkeit) für diese Medikamentengruppe haben oder die trotz bDMARD-Therapie (z. B. TNFi) eine verbleibende Krankheitsaktivität aufweisen. Mit zumindest partiell positiven Effekten der zusätzlichen NSAR (Coxib)-Einnahme könnte nach den Daten dieser Studie durchaus zu rechnen sein. Wünschenswert wären fraglos Daten über noch längere Zeiträume von ca. 4 Jahren.

Quelle: *Ann Rheum Dis 2024; doi: 10.1136/ard-2023-224699*

AXIALE SPONDYLOARTHRITIS

Geschwister und Tonsillektomie erhöhen das Risiko

Jenseits der genetischen Prädisposition wird bei axialer Spondyloarthritis (axSpA) vermutet, dass auch perinatale oder früh im Leben einwirkende Umweltfaktoren wie Infektionen eine Rolle spielen könnten. Anhand des nationalen Bevölkerungsregisters fahndeten jetzt schwedische Experten um Matilda Morin, Stockholm, in einer großen Fall-Kontroll-Analyse nach Risikofaktoren für eine radiografische (r)-axSpA.

In der Fall-Kontroll-Studie wurden im 1:4-Verhältnis 5.612 r-axSpA-Patienten und 22.042 Kontrollen ohne entzündliche Arthritis nach Geschlecht, Geburtsjahr und Herkunftsregion gematcht und miteinander verglichen. Zu den untersuchten Risikofaktoren zählten das Alter der Mutter bei der Entbindung, ihr BMI in der Frühschwangerschaft, ihr Raucherstatus, die Schwangerschaftsdauer, das Geburtsgewicht des Babys, Mehrlingsgeburt, Entbindung per Kaiserschnitt, Infektionen der Mutter in der Schwangerschaft und die Jahreszeit der Geburt. Weitere Faktoren waren die Zahl der Geschwister, schwere Infektionen von der Geburt bis zum 15. und Tonsillektomie und/oder Appendektomie vor dem 16. Lebensjahr.

Im Ergebnis waren ein oder mehrere ältere Geschwister (nicht aber Geschwister generell) mit einer Risikoerhöhung um 12-15 % verbunden (für ein älteres Geschwister adjustierte Odds Ratio, OR 1,12; 95% KI 1,04-1,22). Schwere Infektionen in der Kindheit waren mit einem um 13 % erhöhten Risiko assoziiert, eine Tonsillektomie vor dem 16. Lebensjahr sogar mit einem um 30 % erhöhten Risiko (adj. OR 1,30; 95% KI 1,13-1,49). Mehrlings- versus Einzelgeburten waren mit einem um 23 % höheren Risiko verknüpft, ein Geburtstag im Sommer/Herbst mit einem signifikant niedrigeren Risiko als ein solcher im Winter.

In einer weiteren Analyse erfolgte ein Vergleich von 3.965 bzw. 6.070 Geschwistern mit/ohne r-axSpA, um potenzielle familiäre Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Hierin zeigte sich bei einem älteren Geschwister ein um 18 % und bei ≥2 ein um 34 % höheres r-axSpA-Risiko als bei Einzelkindern – adjustiert auf Geschlecht, Alter der Mutter und Geburtsjahr. Die in der Fall-Kontroll-Analyse ermittelte Risikoerhöhung bei schweren Infektionen in der Kindheit fiel nach Adjustierung auf 4 %, jene für Tonsillektomie stieg dafür aber auf 36 %. Die Autoren vermuten, dass die Risikoerhöhung damit zusammenhängt, dass Kleinkinder mit älteren Geschwistern früh im Leben mehr Infektionen ausgesetzt sind als Einzelkinder. ❍

Quelle: *RMD Open 2023; 9(3): e003438*

Zielgerichtete Therapien protektiv gegen anteriore Uveitis

Bei der Uveitis handelt es sich um eine häufige extraartikuläre Manifestation der axialen Spondyloarthritis (axSpA). Britische Experten um Katie Bechman, London, evaluierten mithilfe eines systematischen Reviews und einer Netzwerk-Metaanalyse (NMA) das Risiko für die Entwicklung einer anterioren Uveitis (AU) bei mit verschiedenen bDMARDs oder tsDMARDs behandelten axSpA-Patienten – die Unterschiede waren eher marginal.

Herangezogen wurden 44 randomisierte, doppelblind-kontrollierte Phase-II/III-Studien mit TNFα- (TNFi), Interleukin-17- (IL-17i) und Januskinase-Inhibitoren (JAKi) bei axSpA. Zunächst wurden die Patienten-Expositions-Jahre (PEJ) sowie Inzidenzraten (IR) für AU/100 Patientenjahre (PJ) kalkuliert. In der NMA wurde danach das Risiko für AU in den Therapiegruppen berechnet (als IRR = Inzidenzraten-Verhältnisse).

In die Analyse gingen 17 Studien zu monoklonalen TNFi (1.004 PEJ), 9 zu Etanercept (180 PEJ), 13 zu IL-17i (1.834 PEJ) und 6 zu JAKi (331 PEJ) ein. Die IRs für AU betrugen für monoklonale TNFi 4,1, Etanercept 5,4, IL-17i 2,8, JAKi 1,5 und für Placebo 10,8 (mit meist großen Varianzen in den 95%-Konfidenzintervallen). In der NMA ergaben sich daraus IRRs für den Vergleich mit Placebo von 0,32 (95% KI 0,10-1,04) für TNFi, 0,42 (95% KI 0,08-2,38) für Etanercept, 0,43 (95% KI 0,19-0,98) für IL-17i und 0,32 (95% KI 0,06-1,67) für JAKi – ohne signifikanten Unterschieden im AU-Risiko zwischen TNFi, IL-17i und JAKi.

Bei Anwendung einer sog. SUCRA (surface under the cumulative ranking curve)-Statistik zum Ranking des AU-Risikos waren monoklonale TNFi mit dem geringsten Risiko assoziiert, gefolgt von JAKi, IL-17i und Etanercept (alle wurden höher als Placebo gerankt).

Auch wenn man (angesichts der kurzen Beobachtungszeiträume in Phase-II/III-Studien) die Ergebnisse nicht überbewerten sollte, scheinen monoklonale TNFi, JAKi und IL-17i axSpA-Patienten vor anteriorer Uveitis zu schützen, ohne markanten Unterschieden zwischen den verschiedenen Substanzlassen. ❍

Quelle: *Arthritis Rheumatol 2023; doi: 10.1002/art.42788*

AXIALE SPONDYLOARTHRITIS

Schlechteres Ansprechen von Frauen auf Anti-TNF-Therapien

Bei axialer Spondyloarthritis (axSpA) sind geschlechtsspezifische Unterschiede in der Manifestation, im Verlauf und bei einer Reihe von Outcomes inzwischen recht gut belegt, auch dass Frauen gegenüber Männern ein schlechteres Therapieansprechen etwa auf TNFα-Inhibitoren (TNFi) aufweisen. Genauer quantifiziert wurden diese Unterschiede in Bezug auf das Ansprechen und die Retentionsraten von First-line-TNFi über 24 Monate nun von Irene van der Horst-Bruinsma, Nijmegen (Niederlande), und Kollegen des EuroSpA Research Collaboration Network.

In die Analyse gingen die gepoolten Daten von axSpA-Patienten aus 15 Registern des EuroSpA-Netzwerks ein, denen erstmals ein TNFi verordnet wurde. Untersucht wurde die Assoziation des Geschlechts mit dem Therapieansprechen mittels logistischer Regression. Primärer Endpunkt war eine klinisch bedeutsame Verbesserung (CII) zu Monat 6 gemäß dem ASDAS-CRP (Abnahme um ≥1,1). Die Daten wurden adjustiert auf das Patientenalter, Land und Jahr der TNFi-Initiierung. Ein sekundärer Endpunkt waren die Retentionsraten über 24 Monate Follow-up, bestimmt mit dem Kaplan-Meier-Schätzer.

Insgesamt 6.451 axSpA-Patienten mit Daten zu einer CII wurden auf ihr Therapieansprechen ausgewertet, darunter 2.538 (39 %) Frauen und 3.913 (61 %) Männer. Frauen präsentierten sich zu Baseline mit niedrigeren CRP-Spiegeln (7 vs. 12 mg/l), hatten aber jeweils etwas höhere Scores bei Patient-Reported Outcomes (Schmerz, Fatigue, PtGA).

Nach sechs Monaten erreichten 53 % der Frauen und 66 % der Männer eine CII im ASDAS-CRP, entsprechend einem relativen Risiko (RR) von Frauen im Vergleich zu Männern von 0,81 (95% KI 0,77-0,84). Dieser geschlechtsspezifische Unterschied war auch in der adjustierten Analyse gegeben (RR 0,85; 95% KI 0,82-0,88). Ganz ähnlich verhielt es sich konsistent bei anderen Outcomes (z. B. ASDAS-ID, ASAS40-Ansprechen, BASDAI). Die Retentionsraten wurden bei insgesamt 27.702 axSpA-Patienten bestimmt, davon 11.084 (40 %) Frauen und 16.618 (60 %) Männer. Sowohl nach 6, 12 als auch 24 Monaten waren die Retentionsraten bei Frauen (79, 66 bzw. 53 %) signifikant niedriger als bei Männern (88, 79 bzw. 69 %).

Fazit: Das schlechtere Therapieansprechen – unabhängig vom Outcome oder davon, ob es sich um eine radiografische oder nicht-radiografische axSpA handelte – und die langfristig geringere Adhärenz auf TNFi (über die Zeit sogar noch zunehmend) von Frauen bestätigte sich und wurde erstmals in einer großen europäischen Kohorte quantifiziert. Interessant wären in Zukunft vergleichbare Daten zu Interleukin (IL)-17-Inhibitoren. ❍

Quelle: *RMD Open 2023; 9(4): e003325*

Geschlechtsunterschiede sind auch beim MRT zu beachten

Geschlechtsspezifische Differenzen in der Präsentation der axSpA können zu einer diagnostischen Verzögerung bei Frauen beitragen. Deutsche Rheumatologen um Katharina Ziegler, Berlin, verglichen jetzt die diagnostische Aussagekraft von MRT-Befunden bei Männern und Frauen. Fazit: One Size Does Not Fit All!

Patienten mit Rückenschmerzen aus sechs prospektiven Kohorten (n=1.194) wurden gescreent, nach Anwendung der Ausschlusskriterien gingen 526 (379 mit axSpA, davon 136 Frauen und 243 Männer, sowie 147 Kontrollen mit chronischen Kreuzschmerzen) in die Post-hoc-Analyse ein.

Zwei verblindete Reader scorten die MRT-Datensätze unabhängig auf Ankylose, Erosionen, Sklerose, Fettläsionen und Knochenmarködeme. Positive und negative Likelihood Ratios (LR+/LR-) wurden genutzt zur Kalkulation der diagnostischen Odds Ratio (DOR) zur Bestimmung der diagnostischen Aussagekraft.

In Bezug auf Knochenmarködeme fanden sich bezüglich der diagnostischen Aussagekraft keine größeren Unterschiede zwischen Männern (DOR 3,0) und Frauen (DOR 3,9). Fettläsionen hatten hingegen eine substanziell größere diagnostische Aussagekraft bei Männern (DOR 37,9) im Vergleich zu Frauen (DOR 5,0). Eine niedrigere Spezifität zeigte sich bei Frauen für Erosionen (77 vs. 87 %), Sklerosen (44 vs. 66 %) und Fettläsionen (87 vs. 96 %).

Als Fazit bleibt somit, dass die diagnostische Aussagekraft von strukturellen MRT-Markern bei weiblichen im Vergleich zu männlichen axSpA-Patienten substanziell geringer ist. Aktive entzündliche Läsionen haben eine ähnliche Aussagekraft bei beiden Geschlechtern, sind aber insgesamt den strukturellen Markern unterlegen. Daraus folgt ein vergleichsweise höheres Risiko für falschpositive Befunde bei Frauen. ❍

Quelle: *RMD Open 2023; 9(4): e003252*

PSORIASIS-ARTHRITIS

Geschlechtsspezifischen Unterschieden auf der Spur

Bei Psoriasis-Arthritis (PsA) bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede in den klinischen Manifestationen und im Outcome, die in randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) aber nur wenig beschrieben wurden. Ein primär kanadisches Team um Lihi Eder, Toronto, verglich nun in einem systematischen Literaturreview und einer Metaanalyse Patientencharakteristika und die Effektivität sowie Sicherheit von bDMARDs und tsDMARDs bei Frauen und Männern mit PsA in RCTs.

In die Arbeit gingen aus Datenbanken (u. a. Medline, Embase) und in Abstract-Archiven bis Juni 2022 identifizierte RCTs zum Einsatz von b/tsDMARDs bei PsA ein, die sowohl auf geschlechtsspezifische Differenzen in den Patientencharakteristika als auch im ACR20/50-Ansprechen und dem Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (MDA) zwischen den verschiedenen Substanzklassen ausgewertet wurden. Die Analyse umfasste 54 Studien mit 22.621 Teilnehmern, davon waren 11.514 (50,9 %) Frauen und 11.107 (49,1 %) Männer. Nur in wenigen Studien wurden Geschlechterunterschiede bei Baseline-Charakteristika (17 %), Effektivität (33 %) und Sicherheitsendpunkten (4 %) beschrieben. Zu Baseline hatten Männer einen im Mittel niedrigeren TJC (-3,01), HAQ-Score (-0,28), Schmerz-Score (-4,58), globales Patienten- und Arzturteil (-3,22 bzw. -1,34), aber höhere PASI-Scores (1,95) und CRP-Werte (2,57) als Frauen mit PsA. Das ACR20-Ansprechen variierte über die Substanzklassen mit höheren Raten bei Männern als Frauen bei den Interleukin-17-Inhibitoren (IL-17i) (Odds Ratio, OR 1,70), IL-23i (OR 1,46), IL-12/23i (OR 2,67) und TNFi (OR 1,55), nicht aber JAKi und TYK2i (OR 1,10). In ähnlicher Weise war auch das ACR50-Ansprechen für alle Substanzklassen bei Männern höher als bei Frauen (TNFi, OR 2,17; IL-17i, OR 1,93; IL-23i, OR 1,71; IL-12/23i, OR 2,43) mit Ausnahme von JAKi und TYK2i (OR 1,09). Männliche Patienten erreichten mit den meisten b/tsDMARDs mit höherer Wahrscheinlichkeit eine MDA (IL-17i, OR 1,99; IL-23i, OR 1,79; TNFi, OR 2,62; JAKi/TYK2i, OR 1,77).

Diese Befunde bestätigen frühere Erfahrungen, die Unterschiede im Ansprechen auf verschiedene Substanzklassen könnten aber auch durch ein selektives Berichten beeinflusst worden sein – künftige RCTs sollten diese Differenzen stringent erfassen.

Quelle: *Lancet Rheumatol 2023; 5(12): e716-e727*

Erhöhte Mortalität im Vergleich zum Bevölkerungsschnitt

Zumindest auf Schweden bezogen ist nach den Ergebnissen einer großen, von Johan Wallman, Lund, und Kollegen publizierten nationalen, bevölkerungsbasierten Kohortenstudie von einer um etwa 10 % erhöhten Mortalität von Patienten mit Psoriasis-Arthritis (PsA) gegenüber der Allgemeinbevölkerung auszugehen. Gefährdet sind demnach vor allem weibliche und – aus unklaren Gründen – 40- bis 50-jährige PsA-Patienten.

In einem schwedischen nationalen Register wurden zwischen 2001 und 2017 insgesamt 33.026 Patienten mit PsA-Diagnose identifiziert (davon 38 % vor 2007) und im Verhältnis 1:5 mit auf Geschlecht, Alter und Land zum Diagnosezeitpunkt gesunden Kontrollen gematcht (im Mittel 52 Jahre, 45 % Männer). Das Follow-up reichte von Anfang 2007 bis Ende 2018 (im Mittel 9 Jahre). Erfasst wurde die Mortalität insgesamt sowie stratifiziert nach Geschlecht, Alter und Krankheitsdauer mittels Cox-proportionaler Regression (als Inzidenzratenverhältnis, IRR).

Im Ergebnis fand sich ein um >10 % erhöhtes Risiko für die Gesamtsterblichkeit bei den PsA-Patienten (Hazard Ratio, HR 1,11; 95% KI 1,07 -1,16; IRR 1,18; 95% KI 1,13-1,22); ein 10%iges Mortalitätsrisiko war nach 9,3 vs. 10,5 Jahren bei PsA-Patienten und Kontrollen gegeben. Das Exzessrisiko war maßgeblich getrieben durch die Subgruppe von Frauen (HR 1,23; 95% KI 1,16-1,30) und Fällen mit längerer Zeit nach der Diagnose (HR 1,18; 95% KI 1,12-1.25). Männer hatten einen substanziell geringeren Risikoanstieg (9 vs. 27 %; p<0,05) gegenüber Frauen. Die IRR für Tod war signifikant erhöht für alle Altersstufen außer <40 Jahre, mit den numerisch höchsten Werten für 40-49-Jährige (IRR 1,37, 95% KI 1,08-1,73). Nach Adjustierung auf Komorbiditäten verschwand das erhöhte Mortalitätsrisiko bei PsA – primär chronische Nierenerkrankungen (HR 3,90), aber auch kardiovaskuläre Erkrankungen, Typ-2-Diabetes, pulmonale Erkrankungen, Krebs sowie Angst/Depression (HRs 1,65-2,21) schlugen hier negativ zu Buche.

Basierend auf solchen Daten lassen sich keine sicheren Schlussfolgerungen ziehen, zumal frühere Studien zur Mortalität bei PsA inkonklusiv waren. Hier jedenfalls war das Risiko um 10 % erhöht, getrieben durch Komorbiditäten und vor allem nachweisbar bei Frauen und bei Patienten mit längerer Krankheitsdauer.

Quelle: *Ann Rheum Dis 2023; doi: 10.1136/ard-2023-224965*

PSORIASIS-ARTHRITIS

Enthesitis: TNFα- und Interleukin-17-Inhibition im Vergleich

Bei Psoriasis-Arthritis (PsA) ist die klinische Bewertung einer Enthesitis im Hinblick auf die diagnostische Sensitivität und Überlappungen mit anderen Komorbiditäten nicht einfach. Hilfreich kann hier der Ultraschall (US) sein, wobei im US persistierende Enthesitis-Befunde mit einem erhöhten Risiko für progressive Gelenkschäden assoziiert sind. Nachdem die Datenlage zu den Effekten verschiedener bDMARDs bei PsA-assoziierter Enthesitis uneinheitlich ist, untersuchten jetzt Ashley Elliott, Belfast (Großbritannien), und Kollegen das Ansprechen auf TNFα (TNFi)- und den Interleukin (IL)-17A-Inhibitor (IL-17i) Secukinumab bei Patienten mit US-bestätigter Enthesitis.

In die offene Beobachtungsstudie gingen 80 die CASPAR-Kriterien erfüllende erwachsene PsA-Patienten mit erster bDMARD-Therapie ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung im MAdrid Sonographic Enthesitis Index (MASEI)-Score bis Woche 16. Der MASEI-Score wurde zudem modifiziert, um aktive Läsionen zu bestimmen (ActiveMASEI). Die Studie schlossen 75 Patienten ab (Secukinumab, n=23; TNFi, n=52). Die mittlere Reduktion im MASEI-Score nach 16 Wochen betrug 3,42 unter TNFi versus 1,74 unter Secukinumab (p=0,097). Signifikant zugunsten der TNFi fiel die Differenz im MASEIActive-Score aus (4,37 vs. 2,26; p=0,030), noch ausgeprägter war der Unterschied, wenn nur Power-Doppler-Signale innerhalb von 2 mm vom Sehnenansatz gewertet wurden (4,37 vs. 2,00; p=0,007). Die klinischen Outcomes waren für beide bDMARD-Klassen vergleichbar, abgesehen von einer (erwartbaren) signifikant besseren Reduktion im Dermatology Life Quality Index (DLQI) und PASI-Score unter Secukinumab im Vergleich zu TNFi.

Bei diesem ersten Vergleich von bDMARDs bei US-bestätigter, PsA-assoziierter Enthesitis zeigte sich eine insgesamt vergleichbare Verbesserung durch TNFi und dem IL-17i, wobei erstere Vorteile (zumindest im MASEI) bezüglich aktiver enthesialer Läsionen aufwiesen – dies bei aber geringen Gruppengrößen. Ob sich dies klinisch auswirkt, ist eine andere Frage; hier wären weitere, größere Studien erforderlich, um genauere Aussagen treffen zu können. ❍

Quelle: *Ther Adv Musculoskelet Dis 2023; 15: 1759720X231179524*

Wo lässt sich Bimekizumab im Therapiespektrum einordnen?

In Ermangelung direkter Head-to-head-Vergleiche stellte sich eine internationale Studiengruppe um Philip J. Mease, Seattle (USA), die Frage, wo sich in der PsA der IL-17A/F-Inhibitor Bimekizumab in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit relativ zu anderen bDMARDs und tsDMARDs eingruppieren lässt. Erste Antworten gibt eine Netzwerk-Metaanalyse (NMA) auf Basis eines systematischen Literaturreviews.

In einem systematischen Literaturreview wurden bis zum 1. Januar 2023 randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) mit b/tsDMARDs bei PsA identifiziert. Bayessche NMAs wurden für Effektivitäts-Endpunkte in den Wochen 12-24 für b/tsDMARD-naive und TNFi-erfahrene PsA-Patienten durchgeführt.

Die Sicherheit in den Wochen 12-24 wurde in einer gemischten Population analysiert. Odds Ratios (ORs) und Differenzen der mittleren Veränderungen (mit 95% KI) wurden für die am besten passenden Modelle bestimmt sowie sog. SUCRA (surface under the cumulative ranking curve)-Werte kalkuliert, um das relative Ranking von Bimekizumab zu bestimmen. In die NMA gingen 41 RCTs zu 22 b/tsDMARDs ein.

Beim Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (MDA) nahm Bimekizumab bei den b/tsDMARD-naiven Patienten den ersten und bei den TNFi-erfahrenen Patienten den zweiten Platz ein. Bei den b/tsDMARD-naiven Patienten sortierte sich Bimekizumab im Hinblick auf das ACR20/50/70-Ansprechen auf dem 6., 5. bzw. 3. Platz ein, in der Gruppe der TNFi-erfahrenen Patienten hingegen auf dem 1., 2. bzw. 1. Platz im Ranking. In Bezug auf das PASI 90/100-Ansprechen belegte Bimekizumab in der Kohorte der b/tsDMARD-naiven Patienten den 2. bzw. 1. Platz im Ranking, bei den TNFi-erfahrenen Patienten den 1. bzw. 2. Platz. Bezüglich des Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse war Bimekizumab vergleichbar mit den anderen b/tsDMARDs.

Auch wenn keine NMA echte Head-to-head-Studien ersetzen kann (wirklich relevante Unterschiede z. B. zu IL-17Ai wären auch nicht zu erwarten), scheint Bimekizumab im Ansprechen von Gelenken, Haut und MDA-Outcomes in Relation zu den Komparatoren relativ gut abzuschneiden, in puncto Sicherheit gab es keine relevanten Unterschiede. ❍

Quelle: *Rheumatology 2024; doi: 10.1093/rheumatology/kead705*

ENTZÜNDLICH-RHEUMATISCHE ERKRANKUNGEN

Bidirektionale Assoziation mit perinataler Depression

Der prinzipielle Link zwischen Autoimmunerkrankungen und Depression – erhöhte Entzündungsmarker wie CRP, IL-6 oder TNFα - ist bekannt. Schwedische Experten um Emma Bränn, Stockholm, zeigten nun in einer epidemiologischen Studie, dass Frauen mit Autoimmunerkrankung in der Schwangerschaft und nach der Geburt häufiger an Depressionen leiden und umgekehrt Frauen mit perinataler Depression in der Folge ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Autoimmunerkrankung aufweisen.

Über den Abgleich des Geburten- mit Patientenregistern und Antidepressiva-Verordnungen wurden im Zeitraum 2001-2013 55.299 Frauen mit perinataler Depression identifiziert. In einer genesteten Fall-Kontroll-Studie wurden diese mit je 10 Frauen ohne Depression gematcht. Im Ergebnis wiesen Frauen mit perinataler Depression zu 30 % häufiger eine von 41 erfassten Autoimmunerkrankungen auf (adjustierte Odds Ratio, adj. OR 1,30; 95% KI 1,25-1,35). Diese Assoziation bestätigte sich in einer Analyse, in der die Schwestern der Schwangeren als Kontrollen fungierten (OR 1,29; 95% KI 1,15-1,45). Vice versa entwickelten Frauen mit perinataler Depression in den Folgejahren öfter eine Autoimmunerkrankung (adj. Hazard Ratio, HR 1,30; 95% KI 1,25-1,36). Auch hier bestätigte sich diese Assoziation in einer Geschwisteranalyse (adj. HR 1,33; 95% KI 1,12-1,58). Die bidirektionale Assoziation war dabei etwas ausgeprägter bei Frauen ohne psychiatrische Komorbidität.

Am stärksten war die bidirektionale Assoziation bei Multipler Sklerose (MS). MS-Patientinnen litten fast doppelt so oft an einer perinatalen Depression (adj. OR 1,96; 95% KI 1,64-2,34) und Frauen mit perinataler Depression hatten später ein substanziell erhöhtes MS-Risiko (adj. HR 1,79; 95% KI 1,03-3,11). Ein erhöhtes Risiko für eine perinatale Depression zeigte sich z. B. auch bei Patientinnen mit Morbus Behçet und Polymyalgia rheumatica, kaum hingen bei rheumatoider Arthritis. Eine signifikante bidirektionale Assoziation bestand noch bei autoimmuner Thyroiditis, Psoriasis vulgaris, Colitis ulcerosa und Zöliakie. Die Befunde stärken den Verdacht auf einen gemeinsamen biologischen Mechanismus von (perinataler) Depression und Autoimmunerkrankungen, der genaue Hintergrund ist aber noch unklar. ❍

Quelle: *Mol Psychiatry 2024;*
doi: 10.1038/s41380-023-02351-1

Kein negativer Einfluss auf männliche Fertilität

Bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ERE) liegen nur limitierte Daten zur männlichen Fertilität vor, potenziell negative Effekte ergab die niederländische iFAME-Fertility-Studie. Jetzt untersuchte ein norwegisches Team um Gudrun David Sigmo, Stavanger, in einer populationsbasierten Kohortenstudie die Anzahl von Kindern pro Mann und den Anteil kinderloser Männer mit ERE als Surrogatparameter für Fertilität – mit einem überaus überraschenden und unerwarteten Ergebnis.

In der retrospektiven Studie wurden 10.865 männliche ERE-Patienten (37 % rheumatoide Arthritis, 33 % Psoriasis-Arthritis, 30 % Spondylarthritis; je ca. 2.300 zwischen 30-39 bzw. 40-49 Jahre) aus dem Norwegian Arthritis Registry 1:5 auf Geburtsjahr und Wohnregion mit Männern ohne ERE aus dem nationalen Bevölkerungsregister (n=54.325) gematcht und die Anzahl von Kindern pro Mann sowie der Anteil kinderloser Männer unter Berücksichtigung des Alters und des Jahres der Diagnose verglichen.

Die durchschnittliche Zahl der Kinder pro Mann betrug 1,80 in der Patientengegenüber 1,69 in der Vergleichsgruppe (p<0,001). Mit 21 vs. 27 % waren ERE-Patienten im Vergleich auch seltener kinderlos (p<0,001). Die geringere Kinderlosigkeit und höhere Anzahl von Kindern pro Mann bei den ERE-Patienten war konsistent für jedes Alter bei Diagnose mit Ausnahme jener, deren Diagnose im Alter von 0-19 Jahren gestellt wurde.

Die Differenz bei der Kinderlosigkeit war besonders ausgeprägt bei Männern mit Diagnose nach dem Jahr 2000 und bei Diagnose im Alter von 30–39 Jahren (22 vs. 32 %; p<0,001).

In dieser großen Kohortenstudie fanden sich somit indirekt Hinweise auf eine sogar höhere Zeugungsfreudigkeit von männlichen ERE-Patienten im Vergleich zu Männern der Allgemeinbevölkerung – die Gründe hierfür lassen sich durch eine epidemiologische Studie nicht klären.

Ob mit der Entwicklung von ERE assoziierte Faktoren die Fertilität beeinflussen oder welche Rolle z. B. die antirheumatische Medikation spielt, bedarf weiterer Untersuchungen. Zumindest ist aber somit nicht per se von einem negativen Einfluss der rheumatologischen Grunderkrankung auszugehen. ❍

Quelle: *Ann Rheum Dis 2024;*
doi: 10.1136/ard-2023-224998

ENTZÜNDLICH-RHEUMATISCHE ERKRANKUNGEN

Kurze MTX-Pause verbessert COVID-19-Impfstoffwirkung

Vor allem auf Basis von Interimsergebnissen der britischen VROOM-Studie empfehlen Fachgesellschaften bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ERE) unter laufender Methotrexat (MTX)-Therapie eine 1-2-wöchige Unterbrechung, um bei der Boosterung (zwei Vorimpfungen) mit einem mRNA-Impfstoff die Antikörperantwort auf einen mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 zu verstärken. In der jetzt von Abhishek Abhishek, Nottingham (Großbritannien), voll publizierten randomisierten Studie (mit einer 2-wöchigen MTX-Pause) persistierten die positiven Effekte über 6 Monate und resultierten in einem nur anfangs geringfügig erhöhten Schubrisiko.

In der VROOM-Studie mit 383 im Verhältnis 1:1 randomisierten Patienten hatte eine MTX-Pause für 2 Wochen gegenüber der Fortsetzung die Antikörpertiter gegen die S1-Rezeptorbindungsdomäne (S1-RBD) des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 nach 4 Wochen auf 25.413 vs. 12.326 U/ml gesteigert (Geometric Mean Ratio, GMR 2,08; 95% KI 1,59-2,70). Tatsächlich führte die Unterbrechung der MTX-Therapie anfänglich zu mehr Schüben der entzündlich-rheumatischen Grunderkrankung. So kam es in den ersten 4 Wochen nach der MTX-Pause bei 53 vs. 33 % der Patienten zu mindestens einem Schub (Odds Ratio, OR 2,28; 95% KI 1,72–3,66), bis Woche 12 traf dies auf 65 vs. 46 % der Patienten ohne Therapiepause zu (OR 1,98; 95% KI 1,33-2,90). In Woche 26 war die Differenz mi 69 vs. 61 % dann nicht mehr signifikant (OR 1,37; 95% KI 0,72-2,17). Eine medizinische Intervention war aufgrund des Schubes meist nicht erforderlich, jedoch wurden in den ersten 4 Wochen nach der MTX-Pause häufiger Schmerzmittel (40 vs. 31 %) und Glukokortikoide (11 vs. 6 %) eingesetzt.

Take-Home Message: Die Entscheidung, MTX vor der Boosterung für 2 Wochen (oder eine) auszusetzen, sollte individuell auf Basis der Krankheitsaktivität und des Risikos für einen (obwohl dies bei konsequent erfolgter Basisimpfung heute weniger kritisch ist) schweren COVID-19-Verlauf getroffen werden.

Zwar kam es im Studienverlauf häufig zu COVID-19-Infektionen, die aber in keinem Fall eine Hospitalisierung nach sich zogen. ❍

Quelle: *Lancet Rheumatol 2024; 6(2): e92-e104*

Erstmals EULAR-Empfehlungen 2023 zur Fatigue publiziert

Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ERE) leiden häufig unter Fatigue, deren oftmals komplexes Management herausfordernd sein kann. Nachdem es bislang an Leitlinien mangelte, legte eine 26-köpfige multidisziplinäre EULAR Task Force aus 14 Ländern um Emma Dures, Bristol (Großbritannien), nun erstmals auf Basis von zwei systematischen Reviews übergeordnete Prinzipien und auch konkrete Empfehlungen zur klinischen Versorgung der Fatigue bei ERE-Patienten vor.

Die vier entwickelten übergeordneten Prinzipien betonen, dass Fatigue multiple biologische, psychologische und soziale Faktoren beinhaltet, die für die klinische Versorgung relevant sind.

Zur klinischen Versorgung von ERE-Patienten mit Fatigue gehören deren Erfassung, eine Verlaufsbeobachtung und das Anbieten von Optionen zum Management der Fatigue. Dieses sollte auf einer „Shared Decision" von Patienten und Arzt beruhen und auf den Bedürfnissen und Präferenzen von ERE-Patienten sowie deren Krankheitsaktivität, Komorbiditäten und anderen individuellen psychosozialen und/oder kontextbezogenen Faktoren basieren.

Die vier spezifischen Empfehlungen besagen, dass klinische Konsultationen eine standardmäßige Erfassung von Schwere und Einfluss der Fatigue sowie Coping-Strategien umfassen sollten. Im Rahmen der klinischen Versorgung sollten ERE-Patienten mit Fatigue maßgeschneiderte körperlichen Aktivitäten angeboten bzw. diese dazu (auch langfristig) ermutigt werden. Dasselbe gilt für eine strukturierte maßgeschneiderte Psychoedukation. Das Vorliegen oder die Verschlechterung von Fatigue sollte eine Evaluation des Status der Krankheitsaktivität und Erörterung einer Initiierung oder Modifizierung einer immunmodulatorischen Therapie, falls klinisch indiziert, auslösen. (1)

Eine genauere Lektüre der EULAR-Empfehlungen ist empfehlenswert, ebenso wie die Ausführungen zur Effektivität pharmakologischer Interventionen bei Fatigue, die im Rahmen eines fast parallel von Pedro M. Machado, London (Großbritannien), und Kollegen publizierten systematischen Reviews zu den EULAR-Empfehlungen bewertet wurden. (2) ❍

Quellen:

1 *Ann Rheum Dis 2023; doi: 10.1136/ard-2023-224514*

2 *RMD Open 2023; 9(4): e003349*

CPPD-ARTHRITIS

Diagnostik per Ultraschall: Vereinfachtes Protokoll im Fokus

Auch wenn der Nachweis von Calciumpyrophosphat (CPP)-Kristallen in der Synovialflüssigkeit unverändert den Goldstandard für die Diagnose einer CPPD-Arthritis darstellt, wird diese in der Praxis bei typischem klinischen Bild auch häufig anhand von Befunden im Röntgen oder Ultraschall (US) gestellt. In einer italienischen Studie fahndeten jetzt Edoardo Cipolletta, Nottingham (Großbritannien), und Kollegen nach einem vereinfachten US-Protokoll zur Diagnose von CPPD-Ablagerungen.

In der Querschnittsstudie wurden in zwei Instituten prospektiv 102 konsekutive Patienten mit CPP-Kristall-bestätigter Diagnose einer CPPD-Arthritis mit 102 auf Alter und Geschlecht gematchten Krankheits-Kontrollen mit negativer Analyse der Synovialflüssigkeit verglichen (im Mittel 71,3 vs. 71,1 Jahre, 62,8 vs. 57,8 % Frauen).

Vier Rheumatologen führten verblindet auf die klinischen Details der Patienten Ultraschall (US)-Untersuchungen anhand eines standardisierten Protokolls durch, das 20 Gelenke umfasste (Schultern, Ellbogen, Handgelenke, MCP-Gelenke 2-5, Hüften, Knie und Knöchel). Eine CPPD wurde identifiziert als Vorliegen/Absenz gemäß den OMERACT-Definitionen.

Die mediane Anzahl der Gelenke mit US-Nachweis einer CPPD betrug bei Patienten und Kontrollen 5 vs. 0; p<0,01). Mittels LASSO (least absolute shrinkage and selection operator)-Regression wurden reduzierte US-Protokolle mit einer Auswahl der informativsten Gelenke entwickelt und deren diagnostische Genauigkeit mit einer AUROC (area under the receiver operating characteristic)-Analyse ermittelt.

Im Ergebnis zeigte die Detektion einer CPPD in ≥2 Gelenken mit einem vereinfachten US-Protokoll mit bilateraler Evaluation von Knien, Handgelenken und Hüften eine Sensitivität von 96,7 % (95% KI 82,8–99,9) und Spezifität von 100 % (95% KI 88,8-100,.0) für die Diagnose einer CPPD-Arthritis bei zugleich guter Durchführbarkeit (im Mittel 12,5 min.). ❍

Quelle: *Rheumatology 2023; doi: 10.1093/rheumatology/kead565*

Erhöhtes Frakturrisiko bei akuter CPPD-Arthritis beachten

In zwei Querschnittsstudien war das Vorliegen einer CPPD-Arthritis mit Osteopenie assoziiert. Eine US-amerikanische Studiengruppe um Sara K. Tedeschi, Boston, nahm dies zum Anlass, in einer großen longitudinalen Kohortenstudie erstmals gezielt das Frakturrisiko von Patienten mit akuter CPPD-Arthritis mit jenem einer gematchten Population zu vergleichen.

In die monozentrische Längsschnittstudie auf Basis elektronischer Gesundheitsdaten gingen zwischen 1991 und 2023 am Brigham and Women's Hospital in Boston behandelte Patienten mit ≥1 Episode einer akuten CPPD-Arthritis ein, die im Verhältnis von ca. 1:3 auf Basis des Indexdatums (erste Dokumentation einer „Pseudogicht" oder Nachweis von CPP-Kristallen in der Synovialflüssigkeit) und des Erstkontakts im dortigen Gesundheitssystem mit einer Vergleichsgruppe gematcht wurde.

Primärer Endpunkt war eine erste Fraktur (Humerus, Handgelenk, Hüfte oder Becken), Patienten mit früheren Frakturen wurden ausgeschlossen. Zu den Kovariablen zählten demografische Daten, der BMI, Rauchen, Komorbiditäten, die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, Glukokortikoide (GK) und Anti-Osteoporose-Therapien. Berechnet wurden die Inzidenzraten und adjustierten Hazard Ratios (HRs) für Frakturen. Sensitivitätsanalysen schlossen Patienten auf GK und Anti-Osteoporotika oder mit rheumatoider Arthritis aus und adjustierten zusätzlich auf chronische Nierenerkrankungen.

In die Analyse gingen schließlich 1.148 Patienten mit akuter CPP-Kristallarthritis ein, die mit 3.730 Komparatoren gematcht wurden (mittleres Alter 73 Jahre, GK und Anti-Osteoporose-Therapien wurden häufiger in der CPPD-Kohorte eingesetzt). Die Fraktur-Inzidenzraten in der Kohorte mit akuter CPP-Kristallarthritis waren mehr als doppelt so hoch wie in der Komparator-Gruppe (11,7 vs. 5,5 pro 1.000 Personenjahre). Nach multivariater Adjustierung war das relative Frakturrisiko in der Kohorte mit akuter CPP-Kristallarthritis immer noch fast doppelt so hoch wie bei den gematchten Komparatoren (adj. HR 1,8, 95% KI 1,3,-2,3), die Ergebnisse in den Sensitivitätsanalysen (ohne Patienten mit GK und Anti-Osteoporotika) waren vergleichbar.

Es handelt sich hierbei um die erste publizierte Studie mit dem Nachweis eines doppelt so hohen Frakturrisikos von Patienten mit akuter CPPD-Arthritis, was bei deren Management mit ins Kalkül gezogen werden sollte. ❍

Quelle: *Arthritis Rheumatol 2024; doi: 10.1002/art.42798*

SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES

Mutiertes Gen entdeckt, TLR7 als Therapieansatz bestätigt

Eine deutsche Forschungsgruppe um Min Ae Lee-Kirsch, Dresden, hat neue genetische Erkenntnisse zum systemischen Lupus erythematodes (SLE) gewonnen. Die Untersuchungen konzentrierten sich auf vier Patienten aus zwei Familien, bei denen sich ein SLE bereits in den ersten Lebensjahren entwickelte. Als genetische Ursache wurden Mutationen im UNC93B1-Gen identifiziert, mit dem Toll-like-Rezeptor 7 (TLR7) ergibt sich ein möglicher therapeutischer Angriffspunkt.

Bei UNC93B1 handelt es sich um ein membrangebundenes Strukturprotein, das für die Reifung und den intrazellulären Transport von Rezeptoren verantwortlich ist, die eine entscheidende Rolle bei der Abwehr von Virusinfektionen spielen. So erkennen diese Rezeptoren die Nukleinsäure-Komponente des Virus, was zur Aktivierung antiviral wirkender Typ 1-Interferone führt.

Die entdeckten UNC93B1-Mutationen führen zur selektiven Überaktivierung von TLR7, einem von UNC93B1 regulierten Toll-like-Rezeptor, der spezifisch RNA erkennt. Dies löst eine fehlerhafte Erkennung körpereigener RNA aus, was zu unkontrollierter Überproduktion von Typ 1-Interferon und entzündlichen Prozessen führt sowie das Überleben selbstreaktiver B-Zellen begünstigt, die Autoantikörper produzieren und die autoimmune Reaktion verstärken.

Die Studie zeigt somit eine direkte Assoziation zwischen einer überaktiven UNC93B1/TLR7-Achse und der SLE-Pathogenese. Eine medikamentöse Blockade von überaktivem TLR7 könnte daher therapeutisch wirksam sein. Diese Erkenntnisse dürften die Entwicklung von TLR7-Inhibitoren bei SLE und verwandten Autoimmunerkrankungen beschleunigen.

Quelle: *Sci Immunol 2024; doi: 10.1126/sciimmunol.adi9769*

Fotosensitivität: Unzureichende Awareness bei Patienten

Bei vielen Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) stellt Fotosensitivität ein erhebliches Problem dar. In der internationalen Querschnittsstudie PHOTOLUP untersuchten François Chasset, Paris (Frankreich), und Kollegen basierend auf einem 46 Fragen umfassenden Web-Survey die Prävalenz, Charakteristika und das Wissen über Fotosensitivität sowie die Anwendung von Schutzmaßnahmen in einer Kohorte mit kutanem LE (CLE) und SLE.

Zwischen November 2021 und April 2022 wurden insgesamt 600 Patienten mit LE (94 % Frauen, medianes Alter 41 Jahre aus 50 Ländern eingeschlossen. Eine Vorgeschichte mit Fotosensitivität berichteten 389 Teilnehmer (64,8 %). Diese war assoziiert mit dem Vorliegen einer anderen kutanen Beteiligung (Odds Ratio, OR 3.8; 95% KI 2,5-5,7; p<0,001) und unterschied sich nach Gewohnheiten und Bildungsgrad (je p<0,001).

Fotosensitivität war charakterisiert durch einen breiten Bereich von klinischen Manifestationen (sowohl kutane als auch systemische Symptome bei 56,1 % und nur systemische Symptome bei 29,8 % der Patienten). Fatigue wurde am häufigsten bei systemischen Manifestationen berichtet (82,3 %). Insgesamt 559 der 600 (93 %) Patienten kannten den schädlichen Einflusses von UV-Exposition bei LE, aber 160 von 480 (33,3 %) waren sich nicht der großen Bedeutung entsprechender Schutzmaßnahmen bewusst, dies galt sogar für 90 von jenen 310 (29 %) Patienten mit Fotosensitivität.

Somit sind LE-Patienten durch hohe Raten selbstberichteter Fotosensitivität charakterisiert. Diese schließt häufig subjektive Merkmale ein, was eine Evaluation in der klinischen Praxis erschwert. Da Fatigue bei LE ein häufiges Phänomen ist, bedarf es weiterer Untersuchungen zu einem kausalen Zusammenhang mit UV-Exposition.

Wichtigster Punkt: Etwa ein Drittel der LE-Patienten sind sich nicht der Relevanz von Sonnenschutz bewusst. Sie sollten daher häufiger und zielgerichtet über diese Problematik aufgeklärt werden.

Quelle: *Rheumatology 2023; doi: 10.1093/rheumatology/kead548*

SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES

Telitacicept überzeugt in Phase-II-Studie

Bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) ist das gegen BLyS und APRIL gerichtete humane rekombinante Fusionsprotein Telitacicept ein großer Hoffnungsträger. Während inzwischen bei SLE bereits eine erfolgreich verlaufene chinesische Phase-III-Studie vorgestellt wurde, ist nun auch die zuvor auf dem ACR 2019 präsentierte randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIb-Studie von Fengchun Zhang, Peking (China), und Kollegen publiziert worden.

In die Studie eingeschlossen wurden 249 ANA- und/oder Anti-dsDNA-positive, chinesische SLE-Patienten mit einem SELENA-SLEDAI-Score ≥8, die zusätzlich zur Standardtherapie im Verhältnis 1:1:1:1 auf s.c. Telitacicept 80 mg (n=62), 160 mg (n=63) oder 240 mg (n=62) oder Placebo (n=62) randomisiert wurden. Primärer Endpunkt war das SRI-4-Ansprechen in Woche 48. In der Intention-to-treat (ITT)-Analyse zeigte sich im SRI-4-Ansprechen in Woche 48 eine signifikante Überlegenheit der 80-, 160- und 240 mg-Dosierung gegenüber Placebo (71,0, 68,3 und 75,8 vs. 33,9 %; p≤0,001), auch erreichten mehr Patienten eine Reduktion um ≥4 Punkte im SELENA-SLEDAI-Score unter 80 mg (75,8 %; p=0,003), 160 mg (77,8 %; p=0,001) und 240 mg (79,0 %; p<0,001) gegenüber Placebo (50,0 %). Keine Verschlechterung im globalen Arzturteil (PGA-Score) in Woche 48 wurde unter Telitacicept 80 mg (96,8 %; p<0,001), 160 mg (92,1 %; p=0,013) und 240 mg (96,8 %; p<0,001) versus Placebo (75,8 %) dokumentiert.

In der zwischenzeitlich präsentierten Phase-III-Studie zu 335 SLE-Patienten wurde mit 160 mg Telitacicept nach 52 Wochen ebenfalls ein sehr gutes SRI-4-Ansprechen dokumentiert (82,6 % vs. 38,1 % unter Placebo). In der Phase-II-Studie war (ähnlich wie in Phase-III) die Gesamtzahl an unerwünschten Ereignissen (UE) mit Placebo vergleichbar (90-93 vs. 82 %), schwere UE waren auch ähnlich verteilt (13-16 vs. 16 %). Ein Todesfall unter der 240 mg-Dosis wurde nicht mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht, häufigste UE waren Infekte der oberen Atemwege und Reaktionen an der Einstichstelle. Die Verträglichkeit ist bis dato somit als relativ gut zu bewerten, die Ergebnisse der internationalen Phase-III-Studie (REMESLE-1), mit denen wohl in 2025 zu rechnen ist, bleiben abzuwarten. ❍

Quelle: *Ann Rheum Dis 2023; doi: 10.1136/ard-2023-224854*

Lupusnephritis: Update zu Obinutuzumab aus Phase-II

Ein großer Hoffnungsträger für Patienten mit Lupusnephritis (LN) ist der als Rituximab der 2. Generation bezeichnete Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab, der bei LN derzeit in der Phase-III-Studie REGENCY getestet wird. Zuvor war dessen Wirksamkeit on top einer Standardtherapie im Hinblick aus das renale Ansprechen über 104 Wochen in der Phase-II-Studie NOBILITY nachgewiesen worden. Brad H. Rovin, Columbus (USA), und Kollegen publizierten jetzt eine Post-hoc-Analyse zum langfristigen Erhalt der Nierenfunktion unter Obinutuzumab mit weniger Glukokortikoiden (GK).

In der Post-hoc-Analyse wurden die Zeit bis zu einem unvorteilhaften renalen Outcome (ein Komposit aus Therapieversagen, Verdopplung des Serum-Kreatinin oder Tod), LN-Schübe, eine erste Abnahme der eGFR um 30 bzw. 40 % und der eGFR-Abfall über die Zeit („Slope") ab Baseline verglichen bei Patienten mit aktiver LN, die Obinutuzumab s.c. 1.000 mg (n=63) oder Placebo (n=62) in Kombination mit Mycophenolat Mofetil (MMF) und GK erhalten hatten.

Ebenfalls bestimmt wurde die Anzahl von Patienten, die ein komplettes renales Ansprechen (CRR) auf ≤7,5 mg/Tag Prednison erreicht hatten. Obinutuzumab reduzierte das Risiko für das Eintreten des kombinierten renalen Endpunkts um 60 %, für LN-Schübe um 57 % und einen ersten eGFR-Abfall um 30 % oder 40 % um 80 % bzw. 91 %. Die zusätzlich mit Obinutuzumab behandelten Patienten hatten eine signifikant geringere Abnahme der eGFR gegenüber Placebo mit einem jährlichen Vorteil bezüglich der eGFR-Slope von 4,1 ml/min/1,73 m^2/Jahr (95% KI 0,14-8,08).

38 % der mit Obinutuzumab behandelten Teilnehmer und 16 % jener auf Placebo erreichten in Woche 76 eine CRR auf ≤7,5 mg/Tag Prednison (p<0,01), in Woche 104 war dieser Unterschied knapp nicht mehr signifikant (38 vs. 22 %; p=0,06). Im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie mit MMF und GK demonstrierte die Post-hoc-Analyse somit einen unter Obinutuzumab überlegenen Erhalt der Nierenfunktion mit einer Prävention von LN-Schüben. Auch erreichten mehr Patienten ein vollständiges renales Ansprechen bei einer zugleich geringeren Steroiddosis. Auf die ersten Ergebnisse der Phase-III-Studie, die voraussichtlich Ende 2024 zu erwarten sind, kann man bereits gespannt sein. ❍

Quelle: *Arthritis Rheumatol 2024; 76(2): 247-254*

SYSTEMISCHE SKLEROSE

Erste Patientin mit CAR-T-Zellen der 3. Generation behandelt

Dass die CAR-T-Zell-Therapie auch bei der systemischen Sklerose (SSc) funktioniert, wird immer deutlicher – dies auch bei Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD). Von Wolfgang Merkt, Heidelberg, und Kollegen wurde aktuell ein erster Fall einer SSc-ILD-Patientin publiziert, die mit CAR-T-Zellen der 3. Generation behandelt wurde. Bis zur Verbesserung der ILD scheint etwas mehr Geduld gefragt zu sein; auch wurde hier im Unterschied etwa zum systemischen Lupus erythematodes in der Folge eine Wieder- bzw. Weiterbehandlung mit Mycophenolat Mofetil (MMF) und Nintedanib durchgeführt.

Geschildert wird der Fall einer 38-jährigen Frau mit Scl70+ SSc mit rasch progressiver ILD (unspezifische interstitielle Pneumonie, NSIP) und milder kardialer Beteiligung (hohes hochsensitives Troponin T, hsTNT), aber ohne pulmonale Hypertonie. Da die SSc-ILD trotz Cyclophosphamid (CYC), Mycophenolat Mofetil (MMF) und Nintedanib fortschritt, wurden erstmals bei einer Nicht-Krebs-Patientin CD19 CAR-T-Zellen der 3. Generation eingesetzt. MMF und Nintedanib wurden vor Leukapherese und Chemotherapie (CYC plus Fludarabin) gestoppt. Am Tag der CD19 CAR-T-Zell-Applikation kam es zu einer milden Exazerbation der NSIP im Rahmen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms I°. Nach Tag 10 war der Zustand vor dem Eingriff wiederhergestellt (ohne sofortige Besserung) und MMF/Nintedanib wurden reetabliert.

Später nahm die Hautfibrose (mRSS) ab, nach 6 Monaten auch die Dyspnoe begleitet von einer dramatischen Verbesserung der pulmonalen Beteiligung (Milchglastrübung und Fibrose) in der HRCT, weitere 3 Monate später konnte die Patientin ohne Pause bis zu drei Treppen steigen. MMF wurde abgesetzt, die Situation verbesserte sich danach dennoch. CRP, hsTNT und Scl70 normalisierten sich oder gingen stark zurück, die ANA-Titer fielen von 1:5.120 auf 1:320 beim letzten Follow-up. Nach 11 Monaten zeigt sich somit ein bisher nicht gesehener Therapieerfolg (vor allem in Bezug auf die ILD). Erst 11 Monate später kam es zur Rekonstitution einzelner B-Zellen. Ob die längere CAR-T-Zell-Persistenz (3. Generation, mehr Zellen infundiert) bei SSc erforderlich, oder eher mit Risiken verbunden ist, kann erst durch größere Studien beantwortet werden. ❍

Quelle: *Ann Rheum Dis 2023; doi: 10.1136/ard-2023-225174*

IGG4-ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN

Immunsuppressiva auch bei Remission besser nicht absetzen

Bei den Immunglobulin G4-assoziierten Erkrankungen (IgG4-RD) gelingt mit Glukokortikoiden (GK) in der Regel eine Remissionsinduktion, jedoch macht eine Tendenz zu Rezidiven die Erhaltungstherapie zur Herausforderung. Chinesische Experten um Wen Zhang, Peking, untersuchten in der randomisierten, kontrollierten WInS IgG4-RD-Studie, ob bei stabiler IgG4-RD ein Absetzen von GK und/oder Immunsuppressiva möglich ist.

In der erst kürzlich auf der ACR Convergence vorgestellten und nunmehr online publizierten multizentrischen, offenen, Prüfer-initiierten Studie wurden insgesamt 146 IgG4-RD-Patienten, die auf GK plus Immunsuppressiva (IS) als Erhaltungstherapie für ≥12 Monate eine klinisch ruhige Erkrankung aufwiesen, im Verhältnis 1:1:1 auf ein Absetzen von GK plus IS (Gruppe 1, n=48), Absetzen von GK, aber Beibehalten von IS (Gruppe 2, n=49) oder die Fortführung von GK und IS (Gruppe 3, n=49) randomisiert.

Primärer Endpunkt war die Rezidivrate nach 18 Monaten. Als sekundäre Endpunkte wurden die Veränderungen im IgG4-RD Responder Index (RI), im Physician's Global Assessment (PGA), der Serum-IgG4- und -IgG-Spiegel sowie unerwünschte Ereignisse erfasst.

Im Verlauf des 18-monatigen Follow-up-Zeitraums kam es zu einem Rezidiv bei 25 von 48 Patienten (52,1 %) in Gruppe 1 versus 7 von 49 (14,2 %) in Gruppe 2 and 6 von 49 (12,2 %) in Gruppe 3 (p< 0,001) – zwischen der Analyse in der Intention-to-Treat- und Per-Protokoll-Population bestanden keine relevanten Unterschiede. Die Veränderungen (sprich Verschlechterungen) im IgG4-RD RI und PGA waren ebenfalls signifikant größer in Gruppe 1 als in Gruppe 2 oder 3 (jeweils p<0,001).

Als Fazit ergibt sich daraus, dass bei Patienten mit langfristig stabiler Erkrankung (unter GK plus IS) die Fortführung von Immunsuppressiva (mit oder ohne niedrig dosierte GK) gegenüber dem Entzug beider Erhaltungstherapien in der Prävention von Rezidiven einer IgG4-RD signifikant überlegen ist. ❍

Quelle: *Ann Rheum Dis 2024; doi: 10.1136/ard-2023-224487*

VEXAS-SYNDROM

Schwere Infektionen als Treiber der hohen Sterblichkeit

Vor drei Jahren wurde das seltene, monogenetisch bedingte VEXAS (Vakuolen, E1-Enzym, X-chromosomal, Autoinflammatorisch, Somatisch)-Syndrom beschrieben, dem eine im Erwachsenenalter erworbene somatische Mutation im UBA1-Gen auf dem X-Chromosom zugrunde liegt. Zur recht hohen Mortalität scheint nach Ergebnissen einer retrospektiven, multizentrischen Studie auf Basis des French VEXAS Registry ein hohes Risiko für schwere Infektionen und somit womöglich eine Immundefizienz beizutragen, wie französische Experten um Jerome Hadjadj, Paris, in ihrer Arbeit schreiben.

Frühere Daten aus dem Register hatten ein 5-Jahres-Überleben von 63 % gezeigt mit Infektionen als häufiger Todesursache. Dem Beitrag schwerer Infektionen zur Mortalität wurde jetzt genauer auf den Grund gegangen. In die Studie unter Verwendung von Daten aus dem French VEXAS Registry gingen 124 Patienten (davon 120 Männer, mittleres Alter bei Krankheitsbeginn 69 Jahre, 75 % ohne Komorbiditäten wie Tumoren oder Typ-2-Diabetes, die zusätzlich das Infektionsrisiko erhöhen würden) mit diagnostiziertem VEXAS-Syndrom und gesicherter UBA1-Genmutation ein. Episoden mit schweren Infektionen wurden beschrieben und die Risikofaktoren hierfür mit multivariaten Co-proportionalen Risikomodellen analysiert.

Etwa 90 % der Teilnehmer waren auf Glukokortikoiden (GK), 34 % auf Januskinase (JAK)-Inhibitoren, viele erhielten mehrere Immunsuppressiva und/oder bDMARDs wie TNFα-Inhibitoren oder Interleukin (IL)-Blocker; die meisten Patienten waren auf einer Polymedikation mit durchschnittlich drei verschiedenen Substanzklassen. Erst kürzlich hatte die gleiche französische Gruppe auf der ACR Convergence 2023 in San Diego Registerdaten vorgestellt, die Rückschlüsse auf die Wirksamkeit und Retentionsraten der Medikation zulassen – am besten hatten jeweils die JAK-Inhibitoren abgeschnitten, gefolgt von IL-6-Rezeptorinibitoren.

Bei 74 der Teilnehmer wurden 133 schwere Infektionen verzeichnet. Am häufigsten waren diese lokalisiert in der Lunge (59 %), Haut (10 %) und im Harntrakt (9 %). Mikrobiologisch bestätigt wurden die Infektionen bei 76 % der VEXAS-Patienten: 52 % waren bakterieller Natur, 30 % waren viral bedingt, 15 % gingen auf Pilze und 3 % auf Mykobakterien zurück. Unter den Lungeninfektionen war die wichtigsten Pathogene SARS-CoV-2 (28 %), Legionella pneumophila (21 %) and Pneumocystis jirovecii (19 %). 16 % der schweren Infektionen ereigneten sich ohne jegliche immunsuppressive Therapie und bei einer Glukokortikoid (GK)-Dosis von ≤10 mg/Tag.

In multivariaten Analysen waren ein Alter >75 Jahre (Hazard Ratio, HR 1,81; 95% KI 1,02-3,24)), die UBA1-Mutation p.Met41Val (HR 2,29; 95 % KI 1,10-5,10) und Arthralgien (HR 2,14; 95% KI 1,18-3,52) mit dem Risiko für schwere Infektionen assoziiert. Nach Adjustierung auf Alter, Chondritis, Arthralgie und genetische Faktoren waren ausgerechnet JAK-Inhibitoren, die in der vorherigen Wirksamkeitsanalyse auf dem ACR 2023 besonders gute Daten geliefert hatten, im Vergleich zu bDMARDs und Azacitidin am häufigsten mit schweren Infektionen assoziiert (HR 3,84; 95% KI 1,89-7,81). Patienten mit schweren Infektionen nahmen mit doppelt so hoher Wahrscheinlichkeit JAK-Inhibitoren ein wie solche ohne eine schwere Infektion. Nach einem medianen Follow-up von 4,4 (2,5-7,7) Jahren verstarben 27 (36 %) der Patienten, darunter 15 (56 %) infolge einer schwerwiegenden Infektion.

KOMPAKT

Das VEXAS-Syndrom ist mit einer hohen Inzidenz schwerer Infektionen insbesondere bei älteren Patienten mit p.Met41Val-Mutation und unter Therapie mit JAK-Inhibitoren assoziiert. Die hohe Frequenz atypischer Infektionen auch bei Patienten ohne Immunsuppressiva könnte darauf hindeuten, dass eine intrinsische Immundefizienz eine Rolle spielt. Auch leitet sich daraus ab, dass eine Infektionsprophylaxe vor allem gegen Pneumocystis jirovecii unabhängig von der Therapie sinnvoll sein könnte.

Quelle: *Ann Rheum Dis 2023; doi: 10.1136/ard-2023-224819*

ANCA-ASSOZIIERTE VASKULITIDEN

Remissionserhaltung: Lehren aus den MAINRITSAN-Studien

Bei Patienten mit ANCA-assoziierter Vaskulitis (AAV) hat sich zuletzt Rituximab als die zumeist präferierte Option zur Remissionsinduktion und -erhaltung etabliert. In puncto Remissionserhaltung trugen hierzu maßgeblich Erkenntnisse aus den MAINRITSAN-Studien bei. Französische Experten um Benjamin Terrier, Paris, verglichen jetzt in einer gepoolten Analyse die Langzeiteffektivität und -sicherheit von Azathioprin (AZA), 18 Monaten Rituximab (RTX) als fixes Dosis- (FD)- oder individuell angepasstes (IA) Schema und 36 Monaten RTX (erste 18 Monate FD oder IA, letzte 18 Monate FD).

Die MAINRITSAN-Studien verglichen sequenziell ein 18-monatiges RTX FD-Schema gegen AZA (MAINRITSAN), ein 18-monatiges RTX FD- versus IA-Schema (MAINRITSAN2) und eine (nach MAINRITSAN2) auf 36 Monate erweiterte Therapie mit vier zusätzlichen RTX-Infusionen gegen Placebo (MAINRITSAN3). Die Patienten wurden danach bis Monat 84 prospektiv weiterverfolgt und die gepoolten Rezidive und unerwünschte Ereignisse (UE) analysiert. Primärer Endpunkt war das Rezidiv-freie Überleben in Monat 84.

Insgesamt 277 Patienten waren eingeschlossen und in fünf Gruppen unterteilt worden: AZA (n=58), 18 Monate FD-RTX (n=97), 18 Monate IA-RTX (n=40), 36 Monate IA-/FD-RTX (n=42) und 36 Monate FD-/FD-RTX (n=41).

Nach Adjustierung auf prognostische Faktoren war das 18-monatige FD-RTX-Schema AZA in der Prävention schwerer Rezidive in Monat 84 überlegen (Hazard Ratio, HR 0,38; 95% KI 0,20-0,71). Das 18-monatige IA-RTX-Schema war im Vergleich zum FD-Schema mit einem erhöhten Risiko für schwere Rezidive verbunden (HR 2,92; 95% KI 1,43-5,96). Das Risiko für schwere Rezidive in Monat 84 war vergleichbar zwischen dem 36-monatigen FD-/FD- und nur 18-monatigen FD-RTX-Schema (HR 0,69; 95% KI 0,38-1,25).

Die Take-Home-Message ist somit, dass die Remissionsrate nach 84 Monaten mit einem 18-monatigen Rituximab-Fixdosisschema höher im Vergleich zu Azathioprin und auch einem individuell angepassten Rituximab-Schema ist. Eine von 18 auf 36 Monate verlängerte RTX-Therapie scheint nicht (oder nur im Trend) die langfristige Rezidivrate zu reduzieren. Jedoch war die Studie für diesen Vergleich unterpowert, sodass zum Nutzen einer verlängerten remissionserhaltenden Therapie weitere prospektive Studien erforderlich sind.

Quelle: *Ann Rheum Dis 2024; 83(2): 233-241*

Remissionserhaltung: Wie Rituximab am besten steuern

Passend zu den Befunden der MAINRITSAN-Studien untersuchten US-amerikanische Experten um Reza Zonozi, Boston, in einer prospektiven, monozentrischen, open-label, randomisierten, kontrollierten Studie mit AAV-Patienten zwei Langzeitstrategien zur Remissionserhaltung mit Rituximab: Steuerung via B-Zell-Rekonstitution versus ANCA-Status, also serologischer Flare, mit ersterem Ansatz als klarem Gewinner.

In die Studie eingeschlossen wurden 115 AAV-Patienten in Remission, die zwei Jahre lang Rituximab als Fixdosisschema erhalten hatten. Im B-Zell-Arm wurde Rituximab nach B-Zell-Rekonstitution reinfundiert, im ANCA-Arm erfolgte die Rituximab-Reinfusion im Falle eines signifikanten Anstieg des ANCA-Spiegels. Die Evaluationen erfolgten alle drei Monate, das mediane Follow-up erstreckte sich über 4,1 Jahre (IQR 2,5-5,0). Primärer Endpunkt war ein klinisches Rezidiv, definiert als Birmingham Vasculitis Activity (BVAS)/WG-Score >0, nach 36 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren schwere unerwünschte Ereignisse (SUEs) und die RTX-Exposition. Gemäß der Kaplan-Meier-Analyse kam es bis Jahr 3 nach Studienbeginn bei 4,1 % (95% KI 1,0-15,6) der Patienten im B-Zell-Arm zu einem klinischen Rezidiv im Vergleich zu 20,5 % (95% KI 11,9- 34,1) im ANCA-Arm (Log-rank p=0,045). Die Raten für SUEs einschließlich Infektionen und Tod waren vergleichbar, nur die Anzahl COVID-19-assoziierter SUEs war im B-Zell-Arm höher (p=0,049). Im B-Zell-Arm erhielten die Patienten im Mittel 3,6 Infusionen (3,6 g) pro Person über das mediane Follow-up von 4,1 Jahren, im ANCA-Arm waren es nur 0,5 Infusionen (0,5 g) pro Patient (p<0,001).

Auch wenn die prinzipielle Frage, wie lange Rituximab zur Remissionserhaltung fortgeführt werden sollte, unbeantwortet bleibt, scheint jenseits eines verlängerten Fixdosisschemas eine Steuerung anhand der B-Zell-Rekonstitution (anders als der ANCA-Status) ein gangbarer Weg zu sein, obwohl bei erhöhter RTX-Exposition durchaus mit etwas mehr SUEs wie z. B. COVID-19 zu rechnen ist.

Quelle: *Ann Rheum Dis 2023; doi: 10.1136/ard-2023-224489*

ANCA-ASSOZIIERTE VASKULITIDEN

Avacopan plus Rituximab: Update zur ADVOCATE-Studie

Aufgrund der auch in Leitlinien formulierten steigenden Bedeutung von Rituximab im Vergleich zu Cyclophosphamid in der Remissionsinduktion bei Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) nahmen Duvuru Geetha, Baltimore (USA), und Kollegen nochmal die Phase-III-Studie ADVOCATE genauer unter die Lupe und ermittelten die Effektivität und Sicherheit von Avacopan in der Subgruppe von AAV-Patienten, die zusätzlich eine Induktionstherapie mit Rituximab erhalten hatten.

Zur Erinnerung: Die wichtigsten Endpunkte in der ADVOCATE-Studie waren eine Remission in Woche 26 und anhaltende Remission in Woche 52. Zusätzliche Outcomes umfassten den Glukokortikoid-Toxizitätsindex (GTI), die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), das Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis (UACR), die gesundheitsspezifische Lebensqualität und Sicherheit.

Von den insgesamt 330 Patienten hatten 214 (64,8 %) Rituximab (1x wöchentlich für 4 Wochen) erhalten. Deren mittleres Alter betrug 59,8 Jahre, 163 (76,2 %) hatten eine renale Vaskulitis und 125 (58,4 %) waren neu diagnostiziert worden.

Eine Remission in Woche 26 und anhaltende Remission in Woche 52 erreichten 83/107 (77,6 %) und 76/107 (71,0 %) Patienten in der Avacopan-Gruppe und 81/107 (75,7 %) und 60/107 (56,1 %) in der Gruppe mit Prednison-Tapering. In der Rezidivrate (8,7 vs. 20,2 %), bei der Erholung der Nierenfunktion, Geschwindigkeit der Reduktion der Albuminurie und im GTI zeigten sich durchweg Vorteile in der Avacopan-Gruppe, in letzterer kam es auch etwas seltener zu schweren unerwünschten Ereignissen (34,6 vs. 39,3 %).

Die Ergebnisse in puncto (anhaltender) Remission stimmen gut mit der Gesamtpopulation überein (35,2 % hatten Cyclophosphamid erhalten) mit aber im Vergleich noch etwas höheren Remissionsraten in Woche 26/52 unter Avacopan in Kombination mit Rituximab – dies bei einem vorteilhaften Sicherheitsprofil und positiven Effekten auf die Nierenfunktion. ❍

Quelle: *Ann Rheum Dis 2024; 83(2): 223-232*

POLYMYALGIA RHEUMATICA

Abatacept allein kein Ersatz für Steroidtherapie

Bei den meisten Patienten mit Polymyalgia rheumatica (PMR) reichen Glukokortikoide (GK) aus, in schwereren Fällen kommen primär Interleukin (IL)-6-Rezeptorinhibitoren (Ri) wie Tocilizumab off-label in Frage. Französische Rheumatologen um Alain Saraux, Brest, untersuchten jetzt in der randomisierten, verblindeten, placebokontrollierten Parallelgruppen, Proof-of-Concept-Studie ALORS, inwieweit bei früher PMR Abatacept orale GK zum Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität ersetzen könnte.

Zwischen 2018 und 2021 wurden 34 Patienten (22 Frauen) mit früher PMR (<6 Monate) und einem CRP Polymyalgia Rheumatica Activity (PMR-AS)-Score >17 ohne Zeichen oder Symptome einer Riesenzellarteriitis (klinisch und im 18FDG-PET) eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf s.c. Abatacept 125 mg 1x/Woche oder Placebo (mit GK-Rescue-Therapie bei hoher Krankheitsaktivität) für 12 Wochen randomisiert, bis Woche 36 folgte dann eine GK-Therapie in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität.

Primärer Endpunkt war eine niedrige Krankheitsaktivität (CRP PMR-AS ≤10) in Woche 12 ohne GK und ohne Rescue-Therapie. Die Studie war gepowert auf den Nachweis einer 60 %-Differenz in den Ansprechraten.

Im Ergebnis wurde der primäre Endpunkt von 8/16 Patienten in der Abatacept- und 4/18 in der Placebogruppe erreicht (50 vs. 22 %; relatives Risiko, RR 2,2 [0,9-5,5]); nicht adjustiert p=0,15; adjustiert p=0,070). Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bei 50 vs. 83 % der Patienten unter Abatacept und Placebo verzeichnet, schwere UE bei 6 vs. 17 % (es gab keine Todesfälle).

Die Interpretation der Studie ist nicht einfach. Abatacept allein scheint nicht effektiv genug zu sein, um GK (bei früher PMR) zu ersetzen; dieser Versuch wurde in den Studien mit Tocilizumab und Sarilumab (mit GK-Tapering) bei GK-abhängiger PMR erst gar nicht gemacht. Eine vergleichbare Studie mit IL-6-Ri in einem solchen Kollektiv mit früher PMR wäre interessant, ebenso auch eine zu Abatacept bei GK-abhängiger PMR (analog zu jenen mit IL-6-Ri), denn eine Effektivität in diesem Setting erscheint durchaus möglich. ❍

Quelle: *Lancet Rheumatol 2023; 5(12): e728-e735*

RIESENZELLARTERIITIS

Kürzeres Steroidtapering bei Teil der Patienten möglich

Bei Patienten mit neu diagnostizierter Riesenzellarteriitis (RZA) stellt sich angesichts des Nebenwirkungsprofils die Frage nach der erforderlichen Dauer einer Glukokortikoid (GK)-Therapie. Italienische Rheumatologen um Carlo Salvarani, Reggio Emilia, untersuchten jetzt in einer kleinen prospektiven Kohortenstudie die Effektivität und Sicherheit eines 26-wöchigen GK-Taperings analog zur Placebogruppe in der GiACTA-Studie bei therapienaiven, Biopsie-bestätigen RZA-Patienten.

In die Studie eingeschlossen wurden zwischen Dezember 2018 und Februar 2022 22 Patienten mit de-novo, per Temporalarterienbiopsie bestätigter RZA aus dem GK-Arm des START-Projekts („molecular stratification of patients with GCA to tailor GC and tocilizumab therapy"). Alle Teilnehmer erhielten das 26-wöchige GK-Taperingregime der GiACTA-Studie. Primärer Endpunkt war die Rate einer Rezidiv-freien Remission zu Woche 52, sekundäre Endpunkte waren die Patientenanteile mit Schädigung der Aorta, kumulative GK-Dosen und GK-assoziierte unterwünschte Ereignisse (UE).

Zu Woche 52 waren 10 Patienten in einer Rezidiv-freien Remission (45 %; 95% KI 24-68). Nach einem medianen (IQR) Follow-up von 35 (22-40) Monaten waren 7 Patienten (32 %; 95% KI 14-55) in Rezidiv-freier Remission. 18 Patienten mit Großgefäß-Bildgebung wurden am Ende des Follow-up einer CT-Angiografie unterzogen, wobei sich in keinem einzigen Fall Hinweise auf eine neue Aortendilatation, signifikante Progression von Schädigungen der Aorta oder Großgefäßstenosen fanden. Bei 15 Patienten (68 %) kam es zu mindestens einem Rezidiv während des Follow-up. Bei keinem Patienten kam es zur Entwicklung visueller oder zerebrovaskulärer Manifestationen während des Rezidivs. Bei wiederum 15 (68 %) der Patienten kam es zu mindestens einem GK-assoziierten UE.

Das von der EULAR nur in Kombination mit Tocilizumab empfohlene, 26-wöchige GK-Tapering war somit bei einem beträchtlichen Anteil neu diagnostizierter RZA-Patienten effektiv und sicher in der Induktion und Erhaltung einer Remission bei allerding recht hohen Raten von GK-assoziierten Nebenwirkungen.

Größere Studien wären wünschenswert, auch fehlt es an Markern dafür, bei wem ein verkürztes GK-Regime als Monotherapie sinnvoll sein könnte. ❍

Quelle: *Semin Arthritis Rheum 2024; 64: 152351*

Update zum Rezidivrisiko nach Tocilizumab-Beendigung

Auch wenn die von Vanessa Quick, Luton (Großbritannien), und Kollegen publizierte TOC STOP 2022-Studie auf Basis von Daten aus dem National Health Service (NHS) in England im Grunde keine ganz neuen Erkenntnisse brachte und die bei Patienten mit Riesenzellarteriitis (RZA) nach Beendigung einer Therapie mit Tocilizumab berichtete Rückfallquote von ca. 50 % bestätigte, sei sie aufgrund ihrer Größe doch kurz aufgegriffen.

Vom NHS wird für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer RZA eine 12-monatige Therapie mit s.c. Tocilizumab 1x/Woche (qwTCZ) erstattet, während der COVID-19-Pandemie auch länger. In der multizentrischen Studie wurde jetzt das Outcome nach dem Stoppen von Tocilizumab (vor allem die Zeit bis zum Rezidiv) untersucht. Analysiert wurden 336 RZA-Patienten aus 40 Zentren, die qwTCZ für median 12 (IQR 12-17) Monate erhalten hatten. Zum Zeitpunkt des Stoppens von qwTCZ betrug die mediane Prednisolon-Dosis 2 (IQR 0-5) mg/Tag.

6, 12 und 24 Monate nach dem Stoppen von qwTCZ kam es bei 21,4, 35,4 bzw. 48,6 % der Patienten zu einem Rezidiv, das einen Anstieg der Prednisolon-Dosis auf median 20 (IQR 10–40) mg/Tag erforderte. Bei 33,6 % der Teilnehmer mit Rezidiv handelte es sich nach EULAR-Definition um ein schweres Rezidiv. Die Zeit bis zum Rezidiv war kürzer bei jenen, bei denen es zuvor schon während der Therapie mit qwTCZ zu einem Rezidiv gekommen war (p= 0,0017), bei jenen die beim qwTCZ-Stopp nicht in Remission waren (p=0,0036) und jenen mit Großgefäßbeteiligung in der Bildgebung (p=0,0296).

Keine Assoziation fand sich für ein Alter ≥65 Jahre, Geschlecht, RZA-assoziierten Visusverlust, der TCZ-Therapiedauer, TCZ-Tapering, Prednisolon-Dosierung und csDMARD-Gebrauch.

Nach ein bzw. zwei Jahren kommt es bei einem Drittel respektive bis zur Hälfte der Patienten zu einem Rezidiv nach dem Stoppen von Tocilizumab, was eine substanzielle Erhöhung der Steroiddosis zur Folge hatte. Ein Drittel der Rezidive waren schwerwiegend. Eine verlängerte oder erneute Tocilizumab-Gabe nach Rezidiv sollte daher in Betracht gezogen werden. ❍

Quelle: *Rheumatology 2023; doi: 10.1093/rheumatology/kead604*

ACR CONVERGENCE 2023

Rückblick auf selektierte Highlights aus San Diego

Vom 10.-15. November wurde der ACR Convergence 2023 im San Diego Convention Center in San Diego (USA) abgehalten – wiederum mit optional virtueller Teilnahme und On-Demand-Verfügbarkeit als Hybrid-Kongress. Das Programm war überaus breit gefächert, das Supplement umfasst auf über 5.000 Seiten mehr als 2.500 Abstracts. Wie schon auf dem EULAR waren „große" Phase-III-Studien aber eher rar gesät.

Zur rheumatoiden Arthritis (RA) wurden potenziell neue Therapieprinzipien vorgestellt, wobei der vor allem bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) aussichtsreiche BLyS/APRIL-Inhibitor Telitacicept in einer chinesischen Phase-III-Studie aber nur bedingt überzeugte (ACR50-Ansprechen von 21 % nach 24 Wochen). In Bezug auf die Therapiereduktion in anhaltender Remission zeigten die 3-Jahres-Daten aus ARCTIC REWIND, dass ein komplettes Absetzen von TNFα-Inhibitoren meistens in einen Schub mündet, sich bei Re-Therapie aber auch zu 80 % wieder eine Remission erreichen lässt. Für die axiale Spondyloarthritis (axSpA) und Psoriasis-Arthritis (PsA) wurde je eine Phase-III-Studie zu einer i.v.-Formulierung von Secukinumab vorgestellt, hierzulande dürfte diese aber nach zu erwartender Zulassung eher eine untergeordnete Rolle spielen. In puncto PsA wurde ferner eine positive Phase-IIb-Studie zu dem offenbar gut verträglichen Tyrosinkinase (TYK)-2-Inhibitor TAK-279 präsentiert und der PDE4-Inhibitor Apremilast wurde mit Erfolg bei oligoartikulärer PsA untersucht. Auch von dem neuartigen niedermolekularen IL-17A-Inhibitor Izokibep, zu dem weitere Phase-II-Daten dargelgt wurden, dürfte man in Zukunft noch hören. Zur Gicht gab es neue Daten zu dem selektiven URAT1-Inhibitor AR882, der in der DECT nach sechs Monaten eine fast 70%ige Auflösung von Tophi bot und Allopurinol überlegen war. Bei Gonarthrose erlaubte in einer Phase-II-Studie eine intraartikuläre Injektion einer Fluticasonpropionat Extended Release-Formulierung eine über 14 Wochen anhaltende signifikante Schmerzreduktion.

Bei den Vaskulitiden war das Highlight sicherlich die Phase-III-Studie MANDARA zu dem Interleukin (IL)-5-Rezeptorinhibitor Benralizumab (mit Mepolizumab als aktiver Kontrolle). Die Wirksamkeit war vergleichbar, Benralizumab hatte aber gewisse Vorteile beim Absetzen oraler Glukokortikoide (GK). In Bezug auf ANCA-assoziierte Vaskulitiden wirft eine französische Real-World-Studie neue Fragen auf. Vor allem bei Patienten mit hohen Kreatinin-Spiegeln oder mit Rituximab als Induktionstherapie war das GK-dosisreduzierte PEXIVAS-Regime mit einem erhöhten Risiko für Tod und terminale Niereninsuffizienz assoziiert.

Überaus positive Daten generierte eine Phase-II-Studie zu dem auch beim Sjögren-Syndrom (SjS) erfolgreich geprüften BAFF-Rezeptorinhibitor Ianalumab bei SLE. Bei kutanem Lupus gibt es erste positive Daten zu dem selektiven Toll-like-Rezeptor (TLR)-7/8-Inhibitor Afimetoran. Weiter im Fokus (auch jenseits des SLE) war die CAR-T-Zelltherapie mit Daten nicht nur der Erlanger Gruppe. Sowohl bei schwerem SLE als auch SjS gibt es positive Berichte zum Einsatz des CD38-Antikörpers Daratumumab. Beim SjS lieferte eine Phase-II-Studie vielversprechende Daten zu dem CD40-Antikörper Iscalimab, dasselbe gilt für zwei Phase-II-Studien zu Dazodalibep (das am CD40-Liganden ansetzt). Bei systemischer Sklerose (SSc) geben die ersten Phase-II-Daten zu dem GPCR-Inhibitor FT011 Anlass zur Hoffnung. Zur Dermatomyositis (DM) wurden schließlich gute frühe Daten aus einer Phase-II-Studie zu einem Interferon (IFN)-β-Antikörper (PF-06823859) präsentiert.

Last but not least wurde die größte Real-World-Studie zum VEXAS-Syndrom dargelegt und identifizierte Januskinase (JAK)-Inhibitoren als die derzeit wohl aussichtsreichste Therapieoption.

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Neuigkeiten vom ACR-Kongress 2023: Relevantes für die Praxis

Langsam nähert sich postpandemisch der ACR-Kongress wieder alten Rekordzahlen: Mehr als 2.600 Programmpunkte standen dieses Mal in San Diego zur Auswahl. Auch wenn in den letzten Jahren Beiträge zu den schweren Systemerkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen und Vaskulitiden in Relation zu den „klassischen" Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis (RA) und Spondyloarthritiden an Menge und Bedeutung gewinnen, stehen auch zu letzteren Themen nach wie vor genügend Neuigkeiten zur Auswahl.

Allgemeines zur rheumatoiden Arthritis

Die extraartikulären Manifestationen der RA nehmen in den letzten Jahrzehnten – nicht zuletzt aufgrund der besseren Therapiemöglichkeiten – kontinuierlich an Häufigkeit ab. Darauf wies erneut eine Untersuchung aus der RA-Langzeitkohorte der Mayo-Klinik hin. Im Vergleich der Zeiträume 1985-1999 und 2000-2014 reduzierte sich die Gesamthäufigkeit von 45 auf 31 %, auch alle Einzelmanifestationen bis auf Keratokonjunktivitis und sekundäres Sjögren-Syndrom zeigten eine Verringerung auf die Hälfte. (1)

Lifestyle-Faktoren wie Rauchen und Adipositas sind bekanntlich in der Lage, den Erfolg unserer therapeutischen Bemühungen zumindest teilweise zunichtezumachen. In San Diego lieferten zwei Beiträge zur Adipositas neue Belege: In einer Untersuchung aus der US-amerikanischen CATCH-Kohorte zeigte sich mit steigendem BMI eine zunehmende Häufigkeit und Intensität von Flares. So lag die Rate bei Vergleich eines BMI >30 vs. ≥25 sechsfach höher. (2) In einer Subanalyse bei 393 schwedischen Patienten aus der NORD STAR-Studie boten bei gleicher DMARD-Therapie Patienten mit einem BMI ≥30 vs. <30 einen deutlich schlechteren Outcome (z. B. DAS28-CRP 2,6 vs. 2,1, CDAI 7,5 vs. 5,0, signifikant niedrigere Rate an Remission und niedriger Krankheitsaktivität, LDA). (3) Auch wenn es schwierig ist, sollte der Rheumatologe Raucher und adipöse Patienten immer wieder auf die gravierenden Folgen dieser Lifestyle-Faktoren für den Langzeit-Outcome der RA (neben den zahlreichen anderen gesundheitlichen Nachteilen) hinweisen. Rezeptierbare Apps können möglicherweise bei der Bekämpfung helfen.

Eine große bevölkerungsbasierte US-amerikanische Kohortenstudie wies auf das gleichbleibend hohe Herzinsuffizienz-Risiko für RA-Patienten hin. Die Rate lag für RA bei 10,9/1.000 Patientenjahre, für die gematchten Kontrollen bei 7,9. Rätselhafterweise zeigte die Längsschnittuntersuchung, dass sich für die Herzinsuffizienz in den letzten 20 Jahren trotz der effektiveren Therapie kein Trend zur Besserung gezeigt hat. (4) Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse bei RA-Patienten wurden in einer französischen Studie ermittelt. Bei 405 RA-Patienten dieser Kohorte kam es 2021 zu 15 venös-thrombo-

Prof. Dr. Klaus Krüger

tischen Ereignissen und Lungenembolien (die geringe Rate an Ereignissen schmälert etwas die Aussagekraft). Als wichtigste assoziierte Faktoren erwiesen sich die Anamnese früherer Ereignisse, Hospitalisierung in den letzten drei und chirurgische Eingriffe in den letzten sechs Monaten, auch Januskinase-Inhibitoren (JAKi) wurden (allerdings bei minimaler Fallzahl) häufiger eingenommen. (5)

Ossäre Risiken durch Langzeiteinnahme von Protonenpumpenhemmern (PPI) wurden in zwei Studien ermittelt. In einer Berliner Analyse zeigte sich die Knochendichte bei Patienten unter gleichzeitiger Einnahme von Glukokortikoiden (GK) im Vergleich mit bzw. ohne PPI am Femur mit -1,24 vs. -1,0 und an der Lendenwirbelsäule mit -0,87 vs. -0,64 signifikant niedriger. Interessanterweise zeigte sich die knöcherne Mikroarchitektur durch PPI nicht verändert. (6) In einer amerikanischen Studie war bei RA-Patienten unter PPI eine signifikant erhöhte Rate an Knie- und Hüft-TEPs mit einer Odds Ratio (OR) von 1,31 zu ermitteln. (7)

Statine scheinen sich aufgrund vielfältiger Mechanismen protektiv auf das kardiovaskuläre Risiko bei RA-Patienten auszuwirken. Neben der lipidsenken, eher mäßig ausgeprägten antiinflammatorischen Wirkung kommt möglicherweise ein direkter Statin-spezifischer Effekt auf die arteriosklerotischen Plaques hinzu. Hierfür spricht eine Untersuchung aus dem

ATACC-RA-Konsortium mit 4.357 Patienten. Hier war nur bei Statin-Nichtanwendern ein höheres CRP mit mehr Ereignissen verbunden, während dieser Effekt bei Statin-Einnahme nicht zu beobachten war. (8)

Aktuelle Erkenntnisse aus Strategiestudien

Womit niemand mehr rechnete: Auch 20 Jahre nach Beginn der BeST-Studie wurden nochmals Daten zum Langzeitverlauf vorgestellt! Kombiniert war das mit immerhin einen Zeitraum von 12 Jahren umfassenden Daten aus der IMPROVED-Studie, einer weiteren maßstabgebenden niederländischen Strategiestudie. Immerhin 45 bzw. 54 % der noch lebenden Patienten konnten erfasst werden, die Ergebnisse waren – bedenkt man den langen Zeitraum – sensationell. 91 % der Patienten waren weiter in Remission oder einer LDA, der HAQ lag im Median bei 0,75 bzw. 0,50 und damit unverändert niedriger als zu Beginn dieser Studien. Die mediane radiologische Progression war weiter minimal. (9)

ARCTIC REWIND ist eine norwegische Tapering-Studie, von der in San Diego 3-Jahres-Daten vorgestellt wurden. Der erste Teil untersuchte das Tapering von csDMARDs. Bei einem Flare wurde wieder auf die Volldosis gewechselt. Der Anteil der Patienten ohne Flare lag bei kontinuierlich durchgeführter Volldosis-Therapie über drei Jahre bei 80 %, bei Dosishalbierung nach 12 Monaten im Dreijahreswert bei 60 % und bei komplettem Absetzen zum gleichen Zeitpunkt bei 38 % *(Abb. 1)*. Die Remissionsrate lag in den drei Gruppen immerhin bei 96, 94 und 91 %, eine radiologische Progression war nur minimal feststellbar (0,5 Punkte). Da die meisten Patienten bei Flare und erneuter Volldosis wieder sehr gut ansprachen, kann dieser Teil der Studie als Plädoyer für Tapering-Versuche verstanden werden. (10)

Nicht ganz so erfolgreich war der zweite Teil, der mit TNFα-Inhibitoren (TNFi) durchgeführt wurde. Hier wurden allerdings merkwürdigerweise nur Fortsetzung und Absetzen verglichen, eine Dosishalbierung (die eher unserem Vorgehen in der Praxis entsprochen hätte) fehlte. Nach drei Jahren waren 85 vs. 25 % ohne Flare, was zum einen belegt, dass ein komplettes Absetzen der TNFi nur selten gelingt *(Abb. 2)*. Da jedoch auch hier die erneute Therapie in 81 % wieder zur Remission führte, war letztlich ein Schaden für die Patienten nur in Einzelfällen anzunehmen, umgekehrt konnten einige Therapiekosten eingespart werden. Die negative Interpretation der Daten durch die Autoren war so eigentlich nicht nachvollziehbar. (11)

Konventionelle DMARDs und Biologika im Fokus

Einen neuen Risikoscore stellte eine Bostoner Arbeitsgruppe zur Retinopathie unter Hydroxychloroquin (HCQ) vor. In einer Kohortenstudie mit 4.151 Patienten unter mindestens fünfjähriger HCQ-Therapie stellten sich als relevante Faktoren für die Score-Berechnung neben Geschlecht, Alter und Körpergewicht vor allem die GFR, die kumulative Dosis in fünf Jahren und eine gegenwärtige Dosis von >5 mg/kg/Tag heraus. (12)

Zu Methotrexat (MTX) wurde ein systematischer Review mit der Frage einer Assoziation mit gehäuftem Auftreten von Lymphomen präsentiert, acht Studien wurden ausgewertet. Nur zwei japanische Studien zeigten eine (sehr geringe) Assoziation, sämtliche in anderen Populationen durchgeführten Studien hingegen nicht. (13) Eine spannende kontrollierte indische Studie konnte zeigen, dass oral verabreichtes MTX bei Splitting einer 25 mg-Wochendosis mit einer Wirksteigerung verbunden ist: Im Vergleich zu 25 mg in Einmaldosis sorgte eine Aufteilung in 10 mg morgens und 15 mg abends nahezu für eine Verdopplung der Ansprechrate. (14)

Schwere Infektionen (SIE) unter TNFi-Therapie werden immer seltener. In einer Studie aus dem isländischen Register mit 1.387 TNFi-behandelten Patienten und gematchten Kontrollen wurden vier Perioden (2003-2006, 2007-2010, 2011-2014 und 2015-2018) miteinander verglichen. Die Häufigkeit von SIE nahm kontinuierlich ab, die Inzidenzraten-Ratio (IRR) sank bei →

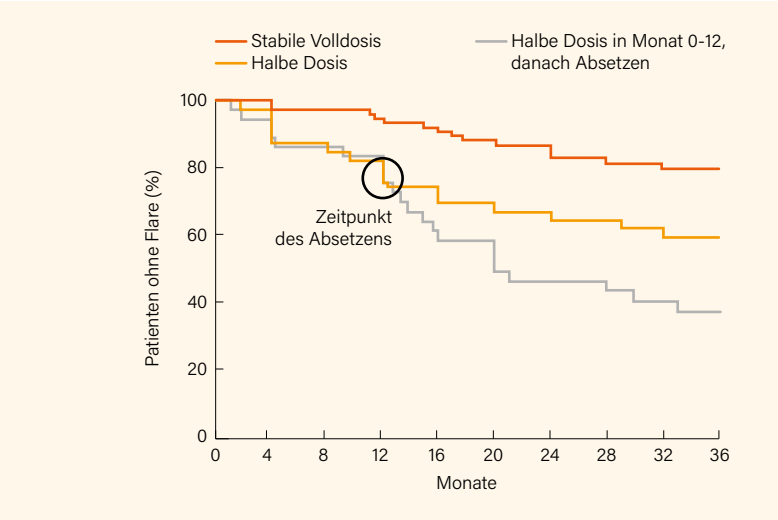


Abb. 1: *ARCTIC REWIND: 3-Jahres-Daten zu csDMARD-Tapering (10)*

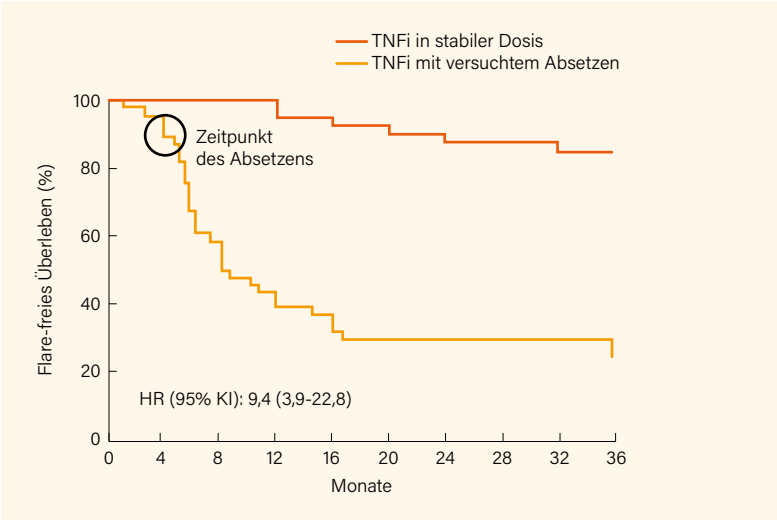


Abb. 2: *ARCTIC REWIND: 3-Jahres-Daten zum Absetzen von TNF-Inhibitoren (11)*

Vergleich der letzten mit der ersten Periode auf 0,46. (15) Ein sorgfältigerer Umgang mit Hochrisikopatienten und der Einsatz von TNFi bei weniger schwer erkrankten RA-Patienten in jüngerer Zeit könnten die Hauptgründe sein.

Die Wirksamkeit von Rituximab ist im Langzeitverlauf vom Grad der B-Zell-Depletion unabhängig: Das ist das wichtige Ergebnis einer retrospektiven Kohortenstudie mit 126 RA-Patienten. (16) Offenbar macht es somit wenig Sinn, den Grad der B-Zell-Depletion während der Therapie zu überprüfen und womöglich daraufhin die Therapie zu intensivieren.

Bisher ist aufgrund widersprüchlicher Daten nicht klar, ob TNFi bei Vorliegen einer RA-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) nützlich oder sogar schädlich sind. In einer Vergleichsstudie mit je 237 gematchten Patienten wurden jetzt TNFi- mit Nicht-TNF-bDMARDs und tsDMARDs bezüglich des pulmonalen Outcome verglichen. Es zeigten sich im Wesentlichen keine Unterschiede, sodass nach dieser Studie TNFi offenbar doch keine negativen Auswirkungen haben. (17)

Update zu den JAK-Inhibitoren

In der Investigator-initiierten PERFECT-RA-Studie erwies sich Baricitinib im Head-to-head (H2H)-Vergleich mit TNFi als überlegen. Nach 12 Wochen lag die Remissionsrate bei 74 vs. 47 %, aber auch nach 48 Wochen war der JAKi noch in allen sekundären Endpunkten signifikant überlegen – ein weiterer Beleg dafür, dass JAKi bei RA gegenwärtig das wohl bestwirksame Therapieprinzip darstellen. (18) Dies konnte auf den ersten Blick in einer Analyse aus dem US-amerikanischen CorEvitas-Registers mit Vergleich des Outcome unter Etanercept, Adalimumab und JAKi nicht bestätigt werden, die Ergebnisse zeigten keine Unterschiede. Allerdings wurde nicht klargelegt, ob Unterschiede in den Krankheitsmerkmalen (z. B. Krankheitsdauer, Zahl der Vortherapien) bestanden. (19)

In einer Post-hoc-Analyse der SELECT-COMPARE-Studie wurde die schmerzlindernde Wirkung von Upadacitinib und Adalimumab miteinander verglichen. Es wurden zwei Arten von Schmerzwirkung unterschieden, direkt (ermittelt durch TJC und Schmerz) und indirekt via Entzündungshemmung (ermittelt durch SJC, BSG und CRP). Es stellte sich heraus, dass die schmerzlindernde Wirkung durch Entzündungshemmung bei beiden Substanzen gleich gut gelang, während sich Upadacitinib bezüglich der entzündungsunabhängigen direkten Schmerzwirkung als überlegen erwies, möglicherweise ein Hinweis auf einen zusätzlichen (zentralnervösen?) Schmerzeffekt der JAKi. (20)

In einer großen bevölkerungsbasierten Kohortenstudie mit 12.612 RA-Patienten wurde die Fünf-Jahres-Mortalität unter verschiedenen DMARD verglichen. Auch hier schnitten JAKi am besten ab, sie boten leichte Vorteile gegenüber TNFi und Interleukin-6-Rezeptorinhibitoren (IL-6Ri) und deutlich bessere Raten im Vergleich zu Abatacept und Rituximab. (21) Wie schon zuvor beim EULAR-Kongress und in der Literatur der letzten 12 Monate fanden sich auch in San Diego keine die ORAL Surveillance-Studie bestätigenden Ergebnisse bezüglich eines erhöhten Risikos der JAKi für kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse. In zwei auf Versicherungsdaten fußenden Fall-Kontroll-Studien wurden bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis und Psoriasis-Arthritis schwere kardiale Ereignisse und thromboembolische Ereignisse unter bDMARDs und JAKi verglichen. Es fanden sich bezüglich beider Ereignisse keine signifikanten Unterschiede. (22)

Eine placebokontrollierte indische Studie legt nach Untersuchung von 81 konsekutiven herzgesunden Patienten mit neu begonnener Tofacitinib-Therapie sogar einen kardioprotektiven Effekt der Substanz nahe. Neben der klinischen Besserung führte die Therapie über 12 Wochen auch zu einer signifikanten Verbesserung der endothelialen Dysfunktion. (23) Auch bei RA-ILD scheinen JAKi nach nunmehr schon mehreren publizierten Studien zu den DMARD zu zählen, die einen positiven Effekt ausüben. In San Diego wurde eine spanische Multicenter-Studie mit 73 Patienten unter Therapie mit verschiedenen JAKi (am häufigsten Baricitinib) vorgestellt, die nach im Mittel 36 Monaten einen stabilen Verlauf von Vitalkapazität (FVC) und Diffusionskapazität (DLCO) zeigten, im HRCT boten 76 % eine Stabilisierung oder sogar Besserung. (24)

In einer Auswertung aus dem RABBIT-Register wurde die Häufigkeit von Malignomen unter den einzelnen DMARD-Gruppen im Zeitraum 2017-2022 miteinander verglichen – mit einem überraschenden Ergebnis. Während sich zunächst (und auch im Abstract festgehalten) sowohl bei Auswertung aller Patienten als auch bei separater Auswertung einer Risikopopulation (ORAL Surveillance-ähnlich) keine signifikanten Unterschiede zwischen JAKi, TNFi, anderen bDMARDs und csDMARDs ergaben, führte eine Regressionsanalyse dazu, dass die Hazard Ratio (HR) für JAKi im Vergleich zu TNFi signifikant höher lag, insbesondere in der Hochrisikopopulation. Allerdings wiesen JAKi- im Vergleich zu TNFi-Patienten ein höheres Alter, längere Krankheitsdauer, mehr Komorbiditäten und mehr frühere DMARD-Therapien auf, stellten also insgesamt bezogen auf Risiken eine negative Selektion dar. Weitere Analysen werden zeigen müssen, ob diese Begründung ausreicht. (25)

Verschiedenes aus San Diego

Eine auf den ersten Blick seltsam anmutende Untersuchung versuchte einen Bezug zwischen der Adhärenz bei RA-Patienten und jahreszeitlichen Einflüssen herzustellen. Überraschend wurde tatsächlich ein (nicht so recht erklärlicher) Einfluss gefunden: In den Wintermonaten ließ die Adhärenz vor allem unter TNFi, aber nicht unter JAKi-Therapie signifikant nach. Ein etwas geringerer ähnlicher Einfluss wurde für IL-6Ri und Abatacept gezeigt – aber nur in Gegenden mit nasskaltem winterlichem Klima. (26) Einen negativen Einfluss auf das Risiko unerwünschter Ereignisse bei Einnahme von SGLT2-Inhibitoren offenbarte eine Untersuchung der Harvard-Universität. Vergli-

chen wurden je 519 Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ERE) und gematchte Kontrollen. Zahlreiche unerwünschte Wirkungen, darunter vor allem Infektionen und muskuläre Probleme, traten bei ERE-Patienten signifikant häufiger auf, die HR lag bei 1,74. Frauen waren signifikant häufiger betroffen. (27)

Verschiedene offene Untersuchungen haben in der Vergangenheit eine gute Wirkung von Vagusnerv-Stimulation (VNS) bei RA-Patienten nahegelegt. Jetzt hat eine randomisierte, Sham-kontrollierte Studie all diese Ergebnisse widerlegt. Die VNS wurde zwar gut vertragen, erwies sich aber leider nicht besser wirksam im Vergleich zur Sham-Gruppe. (28) Hingegen führte die Lifestyle-orientierte holländische „Plants for Joints"-Studie zunächst in der 16-wöchigen kontrollierten Phase zu guten Resultaten, jetzt wurden die ebenfalls erfolgreichen Langzeitdaten über 20 Monate vorgestellt. Eine Kombination von „Whole-food plant-based"-Diät, körperlicher Aktivität und Stressmanagement wurde mit einer Standard-of-Care-Versorgung über 16 Wochen kontrolliert verglichen und bot zunächst eine signifikante Besserung aller Aktivitätsparameter (z. B. DAS28 von 3,85 auf 3,09), aber auch positive Auswirkungen auf den Stoffwechsel (u. a. Gewichtsabnahme von 74,5 auf 71,5 kg). Die klinische Besserung hielt anschließend über ein Jahr an, die Stoffwechseleffekte hingegen verpufften, was wohl auf Adhärenzprobleme zurückzuführen war. (29)

Prof. Dr. med. Klaus Krüger
Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie
Praxiszentrum St. Bonifatius
St.-Bonifatius-Str. 5, 81541 München

Literatur: *1 Kimbrough B et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1296 | 2 Butler M et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0397 | 3 Maglio C et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0406 | 4 Johnson T et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0743 | 5 Oudart F et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1298 | 6 Palmowski A et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 2531 | 7 Sangaraju K et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0321 | 8 Karpouzas G et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1306 | 9 Heckert S et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1273 | 10 Kjørholt KK et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 2543 | 11 Lillegraven S et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. L07 | 12 Jorge A et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 2453 | 13 Alexander SA et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0438 | 14 Dhir V et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1583 | 15 Bjornsson AH et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0981 | 16 Ghossan R et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0732 | 17 England B et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1582 | 18 Van de Laar M et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0450 | 19 Pappas D et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0441 | 20 Taylor PC et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0429 | 21 Chen H-H. Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0984 | 22 Merjanah S et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0739 | 23 Syngle A et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0448 | 24 Serrano-Combarro A et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 2174 | 25 Schaefer M et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1632 | 26 Delgado S et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1847 | 27 Oakes EG et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0741 | 28 Baker M et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0837 | 29 Wagenaar C et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1331*

SPONDYLOARTHRITIDEN EINSCHLIESSLICH PSORIASIS-ARTHRITIS

Kongressbericht von der ACR Convergence 2023

Auf dem ACR-Kongress in San Diego gab es eine Reihe interessanter Studien zur axialen Spondyloarthritis (axSpA) und Psoriasis-Arthritis (PsA). In beiden Indikationen wurden Phase-III-Studien zu einer i.v.-Formulierung von Secukinumab vorgelegt, bei der PsA zudem Phase-II-Ergebnisse zu einem (nach Deucravacitinib) weiteren Tyrosinkinase-2-Inhibitor. Hier im Vordergrund sollen jedoch direkt praxisrelevante Daten stehen, so zum Nutzen wiederholter MRTs bei V. a. axSpA, aus dem Telemedizin-Projekt Improve-axSpA zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit und Studien zum kardiovaskulären Risiko unter NSAR und bDMARDs sowie zur Sicherheit von Bimekizumab in puncto Uveitis. Hochsensitives (hs-)CRP könnte bei Psoriasis das Risiko für PsA anzeigen, zudem liegt zu Apremilast erstmals eine große Studie zur oligoartikuären PsA vor.

Nutzen wiederholter MRT-Untersuchungen bei Verdacht auf axSpA

Die SPACE-Kohorte untersuchte den Nutzen wiederholter Beurteilungen von SpA-Merkmalen einschließlich der Magnetresonanztomografie (MRT) über 2 Jahre bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und Verdacht auf eine frühe axSpA.

Insgesamt wurden 552 Patienten eingeschlossen. Eine definitive axSpA wurde bei 175 (32 %) Patienten zu Baseline (BL) und bei 165 (30 %) nach 2 Jahren festgestellt. Von den 175 Patienten mit definitiver axSpA zu BL 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 axSpA" zu BL); im Durchschnitt waren bereits 3-4 SpA-Merkmale zu BL 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) am häufigsten im Laufe der Zeit auftraten. Von den 8 Patienten mit neuer MRT-Sakroiliitis über die Zeit waren 7 (88 %) HLA-B27+ und 5 (63 %) männlich.

→

Zusammenfassend war die Ausbeute wiederholter Beurteilungen von SpA-Merkmalen bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz, bei denen eine axSpA vermutet wurde, eher bescheiden für die Zunahme neuer definitiver axSpA-Diagnosen nach 2 Jahren. Die Nützlichkeit der Wiederholung einer MRT-Untersuchung in Bezug auf die diagnostische Ausbeute ist gering, kann aber bei HLA-B27+-Patienten, insbesondere wenn sie männlich sind, in Betracht gezogen werden. (1)

Improve-axSpA: Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit

Das Improve-axSpA-Projekt zielte darauf ab, die Wirksamkeit der telemedizinischen Beratung bei der Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit von axSpA zu bewerten. Dafür wurde eine zentrale Telemedizin-Plattform eingerichtet, die es ermöglichte, klinische und bildgebende Informationen von Patienten zu sammeln, die sich mit Verdacht auf axSpA bei Rheumatologen und Orthopäden vorstellten. Teilnehmende Zentren wurden ermutigt, geeignete Patienten fortlaufend zu rekrutieren. Gesammelte Informationen beinhalteten die vermutete Diagnose und bildgebende Befunde, demografische und Labor-Daten, Informationen über potenzielle mechanische Stressfaktoren, Charakteristika von Rückenschmerzen und SpA-Merkmale, wie sie vom lokalen Arzt beurteilt wurden.

Die zentrale Expertenbewertung umfasste eine detaillierte Beurteilung der eingereichten Daten, einschließlich der Bildgebung, und die abschließende Schlussfolgerung über das Vorhandensein oder Fehlen von axSpA. Insgesamt wurden im Rahmen diese Analyse 277 Fälle ausgewertet. Die Verteilung der Diagnosen nach lokaler und zentraler Beurteilung ist in *Tab. 1* präsentiert. Von 277 Patienten wurden lokal 90 (33 %) mit axSpA diagnostiziert. In nur 45 (50 %) dieser Fälle konnte axSpA nach zentraler Bewertung bestätigt werden, während bei 32 Patienten (36 %) eine alternative Ursache für Rückenschmerzen (in den meisten Fällen degenerative/mechanische Probleme, unspezifischer Rückenschmerz) wahrscheinlicher gefunden wurde. Im Gegensatz dazu konnte bei 82 Patienten ohne axSpA laut lokaler Einschätzung in 70 (85 %) der Fälle axSpA auch nach zentraler Bewertung ausgeschlossen werden.

		Zentrale Diagnose (n=277)		
		axSpA (n=68)	Keine axSpA (n=179)	Unklar (n=30)
Lokale Diagnose (n=277)	axSpA (n=90)	45 50,0 %	32 35,6 %	13 14,4 %
	Keine axSpA (n=82)	7 8,5 %	70 85,4 %	5 6,1 %
	Unklar (n=105)	16 15,2 %	77 73,3 %	12 11,4 %

Tab. 1: *Übereinstimmung und Diskrepanzen zwischen der lokalen und der zentralen Beurteilung von 277 Patienten mit Verdacht auf axSpA (2)*

Prof. Dr. Denis Poddubnyy

Mehrere wichtige Unterschiede wurden zwischen Patienten mit zentral bestätigter vs. ausgeschlossener axSpA gefunden: Patienten ohne SpA waren älter, häufiger weiblich (und häufiger mit einer Vorgeschichte von Schwangerschaften und ≥2 Geburten), hatten niedrigere CRP-Werte, einen höheren BMI und waren seltener HLA-B27+. Die An- oder Abwesenheit von SpA-kompatiblen aktiven entzündlichen und strukturellen Veränderungen im MRT der Sakroiliakalgelenke gemäß der zentralen Bewertung waren jedoch stark diskriminierend zwischen den Gruppen mit bestätigter und ausgeschlossener SpA.

Die Interimsergebnisse aus der Improve-axSpA Studie deuten auf ein hohes Risiko einer Überdiagnose von SpA in der täglichen klinischen Praxis hin, wobei telemedizinische Werkzeuge bei der Diagnosefindung hilfreich sein könnten. (2)

Kardiovaskuläres Risiko von NSAR-Langzeitanwendung bei r-axSpA

In einer groß angelegten Studie wurde bei Patienten mit röntgenologischer (r-)axSpA das kardiovaskuläre (CV)-Risiko bei Langzeitanwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) untersucht. Hierzu wurden Daten einer landesweiten, populationsbasierten Kohorte analysiert. Das Hauptaugenmerk lag auf CV-Erkrankungen, die sich aus ischämischer Herzerkrankung, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz zusammensetzen. Eine langfristige NSAR-Nutzung wurde definiert als Einnahme über mehr als 365 kumulative Tagesdosen.

Die Ergebnisse zeigten, dass unter 19.775 r-axSpA-Patienten und 59.325 Kontrollpersonen ohne r-axSpA insgesamt 1.663 bzw. 4.308 neue Fälle von CV-Erkrankungen auftraten, 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% Konfidenzintervall [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, Bluthochdruck, Diabetes, Hyperlipidämie und Nutzung von TNF-Inhibitoren) *(Abb. 1)*.

Diese Daten bestätigen, dass NSAR bei r-axSpA-Patienten sehr wahrscheinlich eher einen protektiven Effekt bezogen auf die CV-Ereignisse und die Mortalität haben, was mit einem antientzündlichen Effekt erklärt werden kann. (3)

Kardiovaskuläres Risiko unter TNF- und IL-17-Inhibitoren bei r-axSpA

Eine weitere Studie konzentrierte sich auf das Risiko von CV-Ereignissen in Verbindung mit der Exposition gegenüber TNF- und Interleukin (IL)-17-Inhibitoren bei r-axSpA-Patienten. Aus der koreanischen nationalen Datenbank wurden Daten von 43.502 r-axSpA-Patienten ohne vorherige CV-Ereignisse analysiert. Letztere wurden definiert als neu aufgetretene Myokardinfarkte oder Schlaganfälle. Die Patienten wurden bis ins Jahr 2021 nachverfolgt.

Die Inzidenzraten von CV-Ereignissen in Perioden ohne bDMARD-Exposition, bei Exposition gegenüber TNF-Hemmern und bei Exposition gegenüber IL-17-Hemmern betrugen jeweils 18,66, 8,92 und 12,87 pro 10.000 PJ. Eine Exposition gegenüber TNF-Hemmern (vs. keiner bDMARD-Exposition) war signifikant mit einem geringeren Risiko von CV-Ereignissen assoziiert (angepasste HR 0,697; 95% KI 0,499–0,974), während dies auf eine Exposition gegenüber IL-17-Hemmern (vs. keiner bDMARD-Exposition) nicht zutraf (angepasste HR 0,958; 95% KI 0,133–6,888). Das Risiko von CV-Ereignissen unterschied sich jedoch nicht zwischen der Exposition gegenüber IL-17- und TNF-Hemmer (angepasste HR 1,373; 95% KI 0,188–10,029).

Somit zeigte diese Studie, dass eine Exposition gegenüber TNF-Hemmern (im Vergleich zu keiner Exposition gegenüber bDMARDs) mit einem um etwa 30 % geringeren Risiko von CV-Ereignissen bei r-axSpA-Patienten assoziiert war. Diese Daten bestätigen die früheren prä-klinischen Daten und aus kleineren Studien, die multiple positive Effekte von TNF-Hemmern im kardiovaskulären Bereich gezeigt haben. Diese Information ist wichtig für die richtige Einordnung und Interpretation von Daten zu anderen krankheitsmodifizierenden Medikamenten einschließlich der Januskinase-Hemmer. (4)

Uveitis bei axSpA-Patienten unter Therapie mit Bimekizumab

In einer gepoolten Analyse von Phase-IIb/III-Studien wurde die Inzidenz von Uveitis bei axSpA-Patienten, die mit Bimekizumab (BKZ) behandelt wurden, untersucht. Daten wurden für Patienten zusammengefasst, die in der doppelblinden Behandlungsphase der Phase-III-Studien bei axSpA entweder auf BKZ oder Placebo (PBO) randomisiert wurden. Überdies wurden die Daten für alle Patienten zusammengefasst, die mit BKZ 160 mg alle 4 Wochen (Q4W) in verfügbaren BKZ-Studien behandelt wurden. Uveitis-Fälle (v. a. akute anteriore Uveitis) wurden als unerwünschte Ereignisse (treatment-emergent adverse events, TEAEs) erfasst und als Inzidenz sowie als expositionsangepasste Inzidenzraten (EAIRs) pro 100 PJ für alle Patienten, die mindestens eine BKZ-Dosis erhielten, berichtet. Die Ergebnisse zeigten eine niedrigere Inzidenzrate von Uveitis bei mit Bimekizumab behandelten Patienten gegenüber Placebo *(Abb. 2)*.

Diese Daten deuten darauf hin, dass Bimekizumab sicher bei axSpA-Patienten eingesetzt werden kann, die eine anteriore Uveitis in der Vorgeschichte haben. (5) →

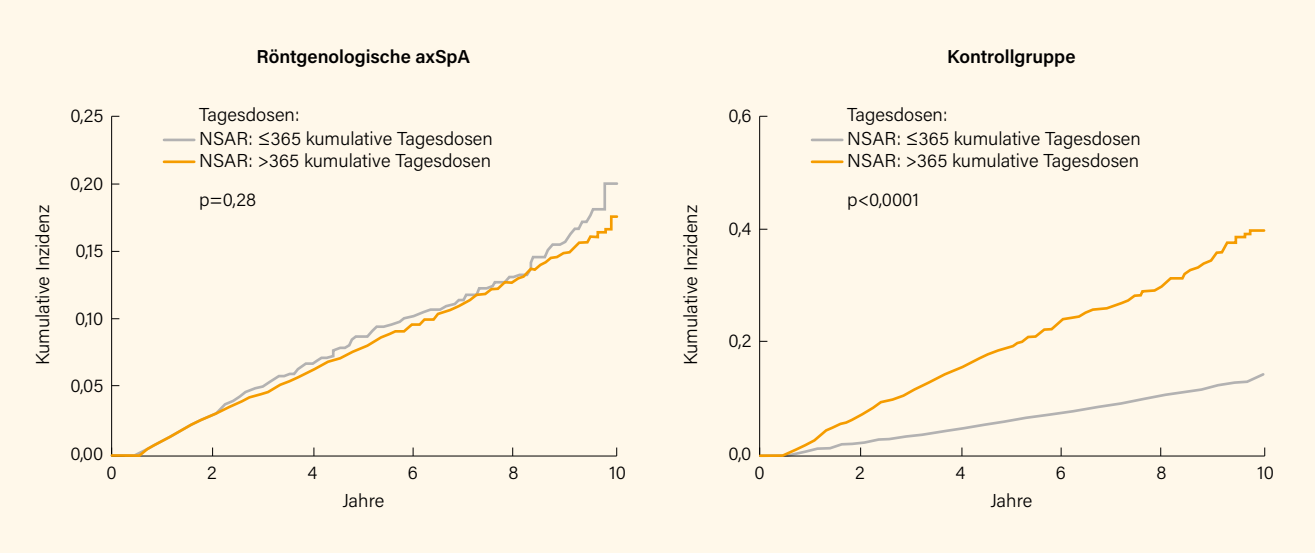


Abb. 1: *Kumulative Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen in Verbindung mit langfristiger NSAR-Therapie bei Patienten mit r-axSpA und Kontrollpersonen ohne r-axSpA (3)*

Hochsensitives CRP und Risiko für Psoriasis-Arthritis

Eine prospektive Kohortenstudie untersuchte den Zusammenhang zwischen hs-CRP und dem Risiko der Entwicklung einer PsA bei Psoriasis-Patienten. Insgesamt wurden 589 von 2006 bis 2019 verfolgte Psoriasis-Patienten analysiert. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 7,5 Jahre. 57 Patienten entwickelten während des Nachbeobachtungszeitraums eine PsA (Inzidenz von 1,2 Ereignissen pro Jahr). Signifikant höhere hs-CRP-Werte zu Baseline fanden sich bei Patienten mit Arthralgien vs. Patienten ohne Gelenkbeschwerden (4,2 ±8,53 vs. 2,71 ±3,67 mg/l). Höhere hs-CRP-Werte waren mit der zukünftigen Entwicklung von PsA in der univariaten Analyse assoziiert (HR 1,03; 95% KI 1,01-1,05). Diese Assoziation blieb in der multivariablen Regressionsanalyse signifikant (HR 1,04; 95% KI 1,01-1,06).

Diese Studie verdeutlicht, dass die Identifizierung von Risikopatienten für die Entwicklung einer PsA (und somit für die Überweisung zum Rheumatologen) mit einem einfachen und weit verbreiteten Labortest möglich wäre. (6)

Behandlung von oligoartikulärer PsA mit Apremilast

In der FOREMOST-Studie wurde die Wirksamkeit von Apremilast (APR) bei Patienten mit oligoartikulärer PsA (eine ansonsten im Rahmen von klinischen Studien kaum angesprochene Patientenpopulation) untersucht. Teilnahmeberechtigt waren Patienten mit früher Erkrankung (PsA-Dauer ≤5 Jahre) und begrenzter Gelenkbeteiligung (>1, aber ≤4 geschwollene und >1, aber ≤4 schmerzhafte Gelenke bei einer Beurteilung von 66–68 Gelenken). Als Sentinel-Gelenke wurden die bei Baseline (BL) betroffenen Gelenke definiert. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf APR oder Placebo (PBO) für 24 Wochen randomisiert. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten in Woche 16, die eine minimale Krankheitsaktivität in den Gelenken (MDA-Joints) erreichten (≤1 schmerzhafte und ≤1 geschwollene Gelenke sowie 3 von 5 anderen Kriterien).

In der Gesamtpopulation von 308 randomisierten Patienten (APR: n=203; PBO: n=105) wurde die MDA-Joints-Antwort von signifikant mehr Patienten mit APR (33,9 %) im Vergleich zu PBO (16,0 %) in Woche 16 erreicht (p=0,0008). Bei Patienten mit 2-4 beteiligten Gelenken zu BL gab es unter PBO einen Anstieg im Anteil der Patienten, die bis Woche 16 auf eine Gelenkzahl >4 wechselten, aber nicht unter APR *(Abb. 3)*.

Somit wurde im Rahmen dieser Studie eine bessere Krankheitskontrolle mit APR erreicht verglichen mit PBO auf dem Hintergrund einer Standardtherapie. Obwohl die Daten wahrscheinlich auch mit anderen modernen DMARDs hätten generiert werden können, ist Apremilast die erste Substanz, für die bei oligoartikulärer PsA im Rahmen einer kontrollierten Studie ein Ansprechen belegt wurde. (7)

Prof. Dr. med. Denis Poddubnyy
Leiter der Rheumatologie am Campus Benjamin Franklin – Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin

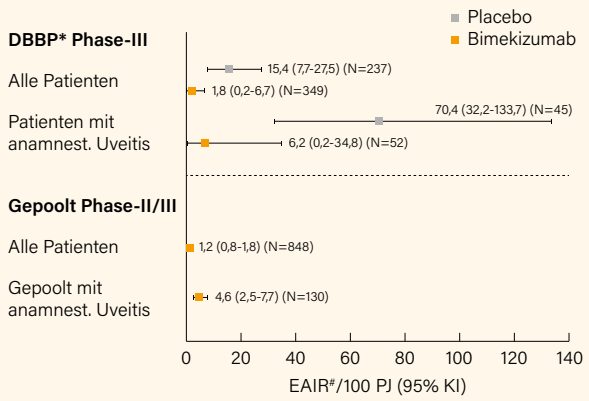


Abb. 2: *Gepoolte Inzidenz von Uveitis-TEAEs (Ereignisrate pro 100 PJ [EAIR/100 PJ] [95% KI]), stratifiziert nach Vorgeschichte von Uveitis (5)*

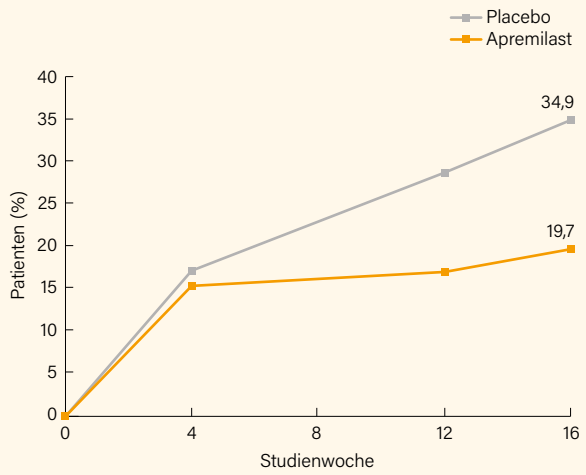


Abb. 3: *Prozentsatz der Patienten, die von einer Anzahl der betroffenen Gelenke von ≤4 zu Baseline auf eine Anzahl von >4 bis Woche 16 wechselten. (7)*

Quellen: *1 Marques ML et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0845 | 2 Poddubnyy D et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1392 | 3 Kim SK et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0528 | 4 Kwon OC et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. L11 | 5 Rudwaleit M et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 2548 | 6 Eder L et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0484 | 7 Mease PJ et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1691*

BILDGEBUNG IN DER RHEUMATOLOGIE

Aktuelle Studien von der ACR-Tagung

Auf dem ACR-Kongress 2023, der in Präsenz und virtuell in San Diego stattfand, wurden wieder zahlreiche interessante Beiträge zum Thema Bildgebung präsentiert. Im Fokus standen insbesondere Studien zum Einsatz der Magnetresonanztomografie (MRT) bei axialer Spondyloarthritis (axSpA).

Da bereits im Beitrag zuvor beschrieben, sei nur kurz auf die ersten Ergebnisse aus dem bundesweiten Telemedizinprojekt „Improve-axSpA" verwiesen, in dem die MRT-Befundung eine tragende Rolle spielte. Die Autoren weisen auf ein hohes Risiko einer Überdiagnose von SpA im klinischen Alltag hin. Telemedizinische Tools mit zentraler Auswertung klinischer und bildgebender Informationen könnten im Diagnoseprozess für Patienten mit V. a. axSpA aber künftig sehr hilfreich sein. (1) Kurz dargelegt sei auch eine Auswertung der SPACE-Kohorte über 2 Jahre, die bei Rückenschmerz-Patienten mit V. a. frühe axSpA einen nur geringen Nutzen wiederholter MRT-Untersuchungen in Bezug auf die diagnostische Ausbeute ergab. Eine mögliche Option ist dies vor allem bei HLA-B27-positiven Patienten, insbesondere wenn es sich um Männer handelt. (2)

Im Fokus: MRT bei axialer SpA

Eine tschechische Gruppe untersuchte das Vorliegen einer Sakroiliitis bei 100 Verwandten ersten Grades von Patienten mit radiografischer (r-)axSpA. Klinische und rheumatologische Untersuchungen wurden durchgeführt inklusive einer MRT der Iliosakralgelenke (ISG) durch einen Rheumatologen, der keinen Einblick in sämtliche Patientendaten hatte. Die Probanden wurden in eine SpA- (gemäß ASAS-Klassifikationskriterien und Arztmeinung) und Nicht-SpA-Subgruppe unterteilt.

Eine aktive Sakroiliitis im MRT wurde bei 13 Probanden entdeckt, bei denen zusätzlich axSpA diagnostiziert wurde, 7 (54 %) wiesen bereits fortgeschrittene radiologische ISG-Veränderungen auf. Darüber hinaus lag bei 4 Probanden eine aktive Sakroiliitis ohne Rückenschmerzen vor. Die ASAS-Klassifikationskriterien erfüllten 26 Personen, bei 14 bestätigte sich die Diagnose einer SpA (13 erfüllten die Kriterien für axiale, 1 für periphere SpA). Darüber hinaus erfüllten 12 Teilnehmer den klinischen Teil der ASAS-Klassifikationskriterien für axSpA, bei denen jedoch nach Arztmeinung keine axSpA vorlag. Die Analyse zeigte einen signifikanten Unterschied bei CRP (8,8 vs. 2,3 mg/l; p=0,0048) und BASDAI (3,1 vs. 1,76; p=0,0054) zwischen der SpA- und Nicht-SpA-Subgruppe. Personen mit SpA-Diagnose waren im Vergleich zur Nicht-SpA-Subgruppe signifikant häufiger HLA-B27-positiv (87 vs. 43 %; p=0,0069) und hatten öfter entzündliche Rückenschmerzen (57 vs. 9 %; p=0,0002). In

Prof. Dr. Herbert Kellner

dieser Querschnittsstudie hatten 17 % der Verwandten ersten Grades von r-axSpA-Patienten eine Sakroiliitis im MRT, jedoch wurde aufgrund fehlender Rückenschmerzen nicht bei allen eine SpA diagnostiziert. Ein Viertel erfüllte die ASAS-Klassifikationskriterien, bei 14 % wurde aufgrund der ärztlichen Meinung eine SpA diagnostiziert. (3)

Eine europäische Gruppe untersuchte in einer internationalen multizentrischen Studie die Prävalenz der für eine Polymyalgia rheumatica (PMR) charakteristischen Ultraschall (US)-Befunde in einer Kohorte (n=390) neu diagnostizierter PMR-Patienten. Bei der Diagnose wurden die Patienten einer bilateralen US-Untersuchung der Schulter- und Hüftgelenke unterzogen. Das Vorliegen von Gelenkerguss (Hüfte, Glenohumeral), Schleimbeutel- (Subdeltoideus, Trochanter) und Sehnenscheidenentzündung (lange Bizepssehne) wurde aufgezeichnet. Bei allen untersuchten PMR-Patienten wurde ≥1 US-Anomalie der Schulter- oder Hüftgelenke festgestellt, wobei eine bilaterale Tendosynovitis der langen Bizepssehne mit 83 % der häufigste Befund war, gefolgt von Bursitis subdeltoidea mit 78,5 %. (4) ❍

Prof. Dr. med. Herbert Kellner
Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Gastroenterologie
und Ärztlicher Leiter der Abteilung Rheumatologie
Romanstr. 9, 80639 München

Quellen: *1 Poddubnyy D et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1392 | 2 Marques ML et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0845 | 3 Bubova K et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1403 | 4 Hocevar A et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1036*

SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES

Neuigkeiten vom ACR-Kongress 2023 in San Diego

Der ACR-Kongress in San Diego hob sich gegenüber der Vorjahresausgabe in Philadelphia dadurch hervor, dass es wieder „richtige" Poster gab, die in großzügigen Hallen von den Autoren an Stellwänden präsentiert und mit diesen diskutiert werden konnten. Die hohe Bedeutung der Poster zeichnete den ACR-Kongress immer aus und dies wurde im Vorjahr mit rein digitalen Postern schmerzlich vermisst. Dennoch haben digitale Prozesse den ACR-Kongress verändert: Wie in Zeiten vor der Pandemie konnte man zwar wieder insgesamt ca. 15.000 Teilnehmer zählen, mit der Möglichkeit einer virtuellen Kongressteilnahme und dem zeitnahen „on-demand"-Angebot über das Internet (hier sind die meisten Beiträge innerhalb von 24 Stunden und dann über 12 Monate abrufbar) hat sich die Zahl der Präsenz-Teilnehmer aber doch spürbar (um ca. 1/3) reduziert. An Neuigkeiten zum systemischen Lupus erythematodes (SLE) hat es wieder nicht gemangelt, vorherrschendes Thema war dabei der Einsatz von CAR-T-Zellen beim SLE und anderen Kollagenosen.

SGLT-2-Inhibitoren beim SLE

Neben der direkten Wirkung von Sodium-Glucose CoTransporter 2-Inhibitoren (SGLT-2i) auf den Glukosestoffwechsel (Blockierung der Glukoserückresorption im proximalen Nierentubulus) haben sich in mehreren Studien unabhängige protektive kardiovaskuläre (CV) und renale Effekte gezeigt (1), sodass SGLT-2i inzwischen auch zur Behandlung der chronischen Herz- und Niereninsuffizienz zugelassen sind (in Deutschland gilt dies für Dapagliflozin und Empagliflozin). Für SGLT-2i sind zudem weitere homöostatische Effekte auf Gefäßwiderstand, Blutdruck, Arteriosklerose, Körpergewicht, Natrium-, Harnsäure-, Lipidstoffwechsel und Akut-Phase-Reaktanten beschrieben. (1)

Von daher lag es nahe, auch beim SLE nach günstigen Effekten der SGLT-2i auf CV oder renale Outcomes zu suchen. Hierzu wurden mittels Data-Mining (Analyse großer Datenbestände) 96.511 elektronische Krankenakten einer großen US-amerikanischen SLE-Kohorte (≥2-malige ICD-Kodierung eines SLE, im Abstand von ≥2 Monaten und ≤2 Jahren) ausgewertet. (2) Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und bereits behandeltem Typ-2-Diabetes (T2D) wurden ausgeschlossen, ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker waren erlaubt (45 % aller ausgewerteten Patienten). Nach Matching mittels Propensity-Score erfolgte ein Vergleich des Verlaufs von SLE-Patienten, die zwischen 3/2013 und 8/2021 eine erste Verordnung von SGLT-2i (n=401) oder einem Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor (DPP-4i) erhielten (n=895).

Die Hazard Ratio (HR) für Major Adverse Cardiac Events (MACE) war in der Gruppe aller SLE-Patienten (n=1.296) unter SGLT-2i mit 0,66 (95% KI 0,46-0,94) und für eine Progression der Niereninsuffizienz mit 0,71 (95% KI 0,52-0,98) signifikant geringer als unter DPP-4i. Für Lupusnephritis (LN)- Patienten lag die HR für MACE unter SGLT-2i bei 0,53 (95% KI 0,31-0,89) und für eine Progression der Niereninsuffizienz bei 0,80 (95% KI 0,52-1,23) gegenüber DPP-4i – letzteres war bei niedrigerer Fallzahl (n=141) nicht mehr signifikant.

Prof. Dr. Christof Specker

KOMMENTAR: Diese Data-Mining-Studie (es handelt sich um eine reine, wenngleich komplexe Auswertung in elektronischen Krankenakten routinemäßig erfasster Behandlungsdaten, ohne dass irgendein realer Patient oder behandelnder Arzt hier einbezogen wurde) zeigt auch beim SLE günstige Effekte der SGLT-2i für kardiovaskuläre und renale Outcomes. Einschränkend muss gesagt werden, dass alle Patienten dieser Studie als Indikation für die Erstverordnung beider Antidiabetika einen T2D aufwiesen. Da aber in großen Non-SLE-Studien die kardiovaskulären und renalen Effekte auch unabhängig von T2D nachzuweisen waren, dürfte dies auch für Lupuspatienten hinsichtlich MACE gelten. Ob sich die nephroprotektiven Effekte auch auf die LN übertragen lassen, bleibt abzuwarten.

Blutspiegelbestimmung von Hydroxychloroquin?

Bei vielfältigsten günstigen Effekten von Hydroxychloroquin (HCQ) beim SLE ist die optimale Dosierung nicht ganz klar. Empfehlungen der Amerikanischen Ophthalmologischen Gesellschaft (AAO) beruhen auf einem 2-fach höheren Augen-Toxizitätsrisiko bei Dosen >5 mg/kg/Tag. (3) Auf der anderen

Seite gehen HCQ-Dosen <5 mg/kg/Tag mit einem ≥2-fach höheren Risiko für SLE-Schübe einher. (4) Auch wenn die Spiegelbestimmung von HCQ im Blut nicht routinemäßig verfügbar ist, soll hier eine interessante Untersuchung zur Korrelation von HCQ-Blutspiegeln mit der SLE-Krankheitsaktivität vorgestellt werden: In einer prospektiven Studie wurden HCQ-Blutspiegel und SLEDAI untersucht unter Berücksichtigung von Nierenfunktion, verordneter HCQ-Dosis und Einnahmezeitpunkt. (5) Untersucht wurden 158 SLE-Patienten (92 % weiblich, mittlere Alter 46 Jahre, Krankheitsdauer 4,8 Jahre), von denen 18 % eine hohe Krankheitsaktivität (=SLEDAI ≥6) aufwiesen.

Es konnte zunächst gezeigt werden, dass ab einem HCQ-Blutspiegel von 750 ng/ml das Risiko für einen SLEDAI ≥6 sinkt und dieses über einem Spiegel von 1.200 ng/ml nicht mehr weiter abfällt *(Abb. 1)*. Der so ermittelte „therapeutische Bereich" zwischen 750 und 1.200 ng/ml ging mit einer über 70%-igen Senkung des Risikos für eine erhöhte Krankheitsaktivität (SLEDAI ≥6) einher (Odds Ratio, OR 0,29, 95% KI 0,08-0,96; p<0,04). Das Erreichen therapeutischer Spiegel korrelierter mit der Höhe der Verordnung, ungünstige soziale Faktoren verringerten die Wahrscheinlichkeit effektiver Spiegel und eine höhergradige Niereninsuffizienz erhöhte das Risiko von Überdosierungen.

KOMMENTAR: Bei aktivem Lupus sollte man, insbesondere in den ersten Jahren der Behandlung (in denen HCQ-Langzeitschäden in normalen Dosierungen nicht zu erwarten sind), mit Dosisanpassungen unter 5 mg/kg/Tag eher zurückhaltend sein. So lange HCQ-Spiegelbestimmungen nicht zur Verfügung stehen, wird man weitere Erkenntnisse aus dieser Studie noch nicht in die tägliche Praxis umsetzen können.

Risiko eines kongenitalen AV-Blocks bei SS-A-(Ro)-Antikörpern

Der autoimmun bedingte, kongenitale AV-Block (cAVB) entsteht durch passiven diaplazentaren Übergang von mütterlichen Ro-/SS-A-Autoantikörpern, die eine pathogene Wirkung auf das in Entwicklung befindliche fetale kardiale Reizleitungssystem haben. (6-8) Antikörper (Ak) gegen Ro-/SS-A-Antigene werden in den meisten Seren von Müttern identifiziert, deren Neugeborene einen cAVB aufweisen und das oft, ohne dass die Frauen hiervon wissen, da keine oder noch keine klinischen Symptome von hiermit assoziierten Erkrankungen (SLE, Sjögren-Syndrom) aufgetreten sind. (7)

Die cAVB-Inzidenz liegt bei Schwangerschaften Ro-/SS-A-Ak-positiver Frauen, die in ihrer Vorgeschichte bereits eine Schwangerschaft mit cAVB hatten, bei ca. 20 % (9), ohne vorherigen AVB und damit bei jeder ersten Schwangerschaft beträgt dieses Risiko nur 1-2 %. (10) Somit wäre es hilfreich, wenn man schon für eine erste Schwangerschaft SS-A-Ak-positiver Frauen Faktoren identifizieren könnte, welche das cAVB-Risiko abschätzen helfen, zumal dieses durch die Einnahme von HCQ während der Schwangerschaft um bis zu 50 % gesenkt werden kann. (11)

Zur Frage, ob die Konzentration von SS-A/Ro-Antikörpern aufgrund ihrer pathophysiologischen Wirkung eine Bedeutung für die Entwicklung eines cAVB haben, erfolgte eine große, prospektive US-weite Studie von Schwangeren mit bekannten SS-A-Antikörpern. (12) Insgesamt 413 Schwangere wurden anhand der Konzentration ihrer Anti-SS-A/Ro-Antikörper (< oder >1.000 U/ml) aufgeteilt. Die Gruppe mit niedriger Antikörperkonzentration (n=152) wurde in der Schwangerschaft „standardmäßig" betreut (wöchentlich oder 2-wöchentlich oder auch gar kein „Monitoring"). Die Schwangeren mit hohen SS-A-Ak-Titern (n=261) führten mit einem handlichen Gerät zu Hause selbst zwischen der 18. und 26. Schwangerschaftswoche (SSW) bis zu 3x täglich eine Messung der fetalen Herzfrequenz (FHRM – Fetal Heart Rate Monitoring) durch und übermittelten diese an das (regionale) Studienzentrum zur Auswertung von einem Kinderkardiologen. Im Falle von Auffälligkeiten wurde dies direkt mittels fetaler Echokardiografie in der Klinik kontrolliert, die ansonsten auch fest in wöchentlichem oder 2-wöchentlichem Abstand erfolgte.

Im Verlauf der Schwangerschaften kam es bei 10/413 Frauen (2,4 %) zu einem cAVB, bei 3 von 31 (10 %) auch schon nach einem cAVB in einer vorherigen Schwangerschaft. Alle (!) cAVB ereigneten sich in der Gruppe der Schwangeren mit hoch-titrigen Anti-SS-A-Antikörpern, die bei Vorgeschichte eines cAVB in 10 bis über 20 % der Fälle erneut einen cAVB entwickelten. Das Risiko für einen cAVB war in dieser Studie somit abhängig von der Konzentration der SS-A/Ro-Antikörper, wobei dies nicht für den isolierten Ro52kD-Antikörper galt: Alle Patientinnen mit cAVB wiesen Ro60-Antikörper auf, davon 9 gleichzeitig auch einen Ro52-Antikörper.

Obwohl nicht klar ist, ob und wie man darauf therapeutisch reagieren sollte, ist die Heimüberwachung (FHRM) der kindlichen Herzfrequenz offenbar eine einfache und verlässliche Methode, einen cAVB zu erkennen: 240 Schwangere haben zwischen der →

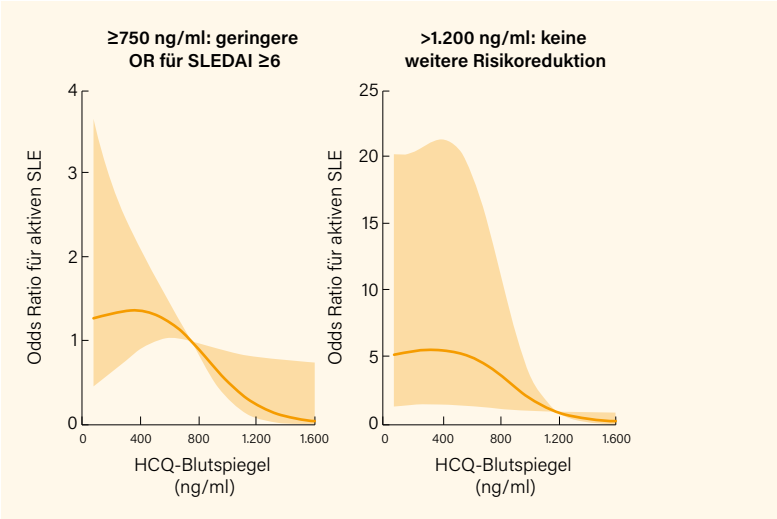


Abb. 1: *Abhängigkeit des Schubrisikos (Ordinate) von HCQ-Blutspiegeln (Abszisse). Bei ca. 750 ng/ml wird die Odds Ratio (OR) von 1 unterschritten, ab ca. 1.200 ng/ml nimmt das Risiko nicht mehr relevant ab. (5)*

17. und 26. SSW insgesamt 30.920 Messungen aufgezeichnet und an das Studienzentrum übermittelt. 45 (0,01 %) wurden vom pädiatrischen Kardiologen als pathologisch eingestuft und mittels fetalem „Notfall-Echo" innerhalb von 12 Stunden kontrolliert. Dabei fanden sich 18 Normalbefunde, 17 vorzeitige Vorhofkontrakturen als Ursache der auffälligen Heimmessung und alle der 10 cAVB (7 II°, 3 III°). Wenn die FHRM normal war, wurde im fetalen Routineecho auch kein cAVB festgestellt.

KOMMENTAR: Diese Studie legt nahe, dass man durch Bestimmung der SS-A-Antikörperkonzentration (die bislang nur eingeschränkt verfügbar ist) eine Risikostratifizierung vornehmen kann. Bei keiner der insgesamt 413 Schwangeren mit einer Konzentration <1.000 U/ml war es zu einem cAVB gekommen und alle, die einen solchen entwickelten, wiesen deutlich höhere Werte auf (3.000 bis 100.000 U/ml). Hohe Anti-SS-A/Ro60-Ak sind zwar notwendig, aber nicht ausreichend für einen cAVB: 4 von 15 Frauen mit 2 Schwangerschaften und einem früheren cAVB hatten aktuell einen unauffälligen Schwangerschaftsausgang bei vergleichbaren Antikörpertitern in beiden Schwangerschaften und die Kinder von über 90 % der Frauen mit hohen SS-A/Ro-Ak entwickelten keinen cAVB. Dennoch könnte man aus diesen Ergebnissen ableiten, dass man Schwangeren mit niedrigen Titern von SS-A-Antikörpern nicht zu einer prophylaktischen Therapie mit HCQ raten muss. Die Eigenkontrolle der fetalen Herzfrequenz zwischen der 18. und 26. SSW scheint eine einfache und verlässliche Methode zu sein, um einen cAVB zu erkennen. Alle cAVB wiesen Auffälligkeiten bei der Selbstmessung auf und die Falsch-Positiv-Rate war unter 0,12 % aller Messungen. Allein die Konsequenz ist noch unklar: die Gabe von halogenierten (plazentagängigen) Glukokortikoiden (GK), ggfls. ergänzt um i.v. Immunglobuline, konnte bislang keine gute Evidenz für einen Effekt zeigen. Die Erkennung eines cAVB ist aber allein schon zur weiteren fetalen kardialen Überwachung (Hydrops, DCM) bedeutsam und zur Vorbereitung auf die Geburt und einer frühen Schrittmacherversorgung des Neugeborenen.

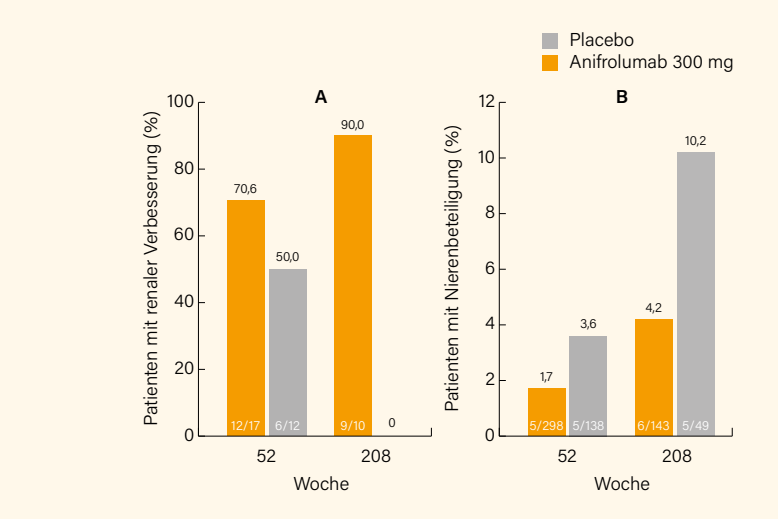


Abb. 2a: Verbesserung renaler SLEDAI-Parameter zu Beginn (Woche 52) und am Ende der LTE-Studie (Woche 208) unter Anifrolumab vs. Placebo bei Patienten mit Zeichen einer (inaktiven) Nierenbeteiligung zu Beginn (Woche 0) der TULIP-Phase-III-Studien (14) ***Abb. 2b:*** *Entwicklung einer Nierenbeteiligung in der LTE-Studie (Woche 52 bis 208) unter Anifrolumab vs Placebo bei Patienten ohne Zeichen einer Nierenbeteiligung zu Studienbeginn (Woche 0) der beiden TULIP-Phase-III-Studien (14)*

Neue Therapien für den SLE

Anifrolumab

Noch kann die Therapie mit dem IFN-α-Rezeptor-Antikörper Anifrolumab als neue Therapie für den SLE bezeichnet werden, zumal dessen Einordnung in die Stufentherapie noch im Gange ist. Es wurden jetzt auf dem ACR-Meeting wieder Daten der weiter verblindeten und placebokontrollierten Verlängerungsstudie (LTE) der beiden TULIP-Zulassungsstudien vorgestellt. (13) Von ursprünglich 662 Patienten gingen 547 in die LTE-Phase über, von denen inzwischen 536 (98 %) die vorgesehene 3-jährige Nachbehandlung abgeschlossen haben. Verbesserungen in den einzelnen SLEDAI 2K-Organdomänen von Woche 0 zu Woche 208 bestätigten die gute Wirkung auf die Haut (80 vs. 59 % unter Placebo) und offensichtlich auch Gelenke und Muskeln (72 vs. 56 %). Auch einzelne Immunparameter besserten sich unter Anifrolumab deutlicher als unter Placebo (32 vs. 15 %). Die Wirksamkeit auf hämatologische und renale Manifestationen kann anhand dieser LTE-Daten aufgrund der dafür zu geringen Fallzahl noch nicht beurteilt werden – eine aktive LN war bei den TULIP-Studien auch ausgeschlossen.

Zu der naheliegenden Frage, ob Anifrolumab vielleicht (ähnlich wie Belimumab) auch bei der LN einen zusätzlichen Effekt haben könnte, wurde dennoch eine Analyse der TULIP-Studien vorgestellt. (14) Da nur eine aktive LN ausgeschlossen war, die u. a. an einer Eiweißausscheidung >2 g/g Kreatinin und einer Erythrozyturie festgemacht wurde, gab es in beiden TULIP-Studien durchaus Patienten, die keine Hinweise für eine aktive LN boten, aber eine geringe Eiweißausscheidung (UPCR >0,5 bis <2,0) aufwiesen. Dies waren 24/358 Patienten unter Anifrolumab (6,7 %) und 15/178 unter Placebo (8,4 %). Von diesen wiesen im Verlauf der LTE-Studie von (weiteren) 3 Jahren unter Anifrolumab deutlich mehr eine Verbesserung renaler SLEDAI-Parameter (z. B. Hämaturie, Proteinurie) auf als unter Placebo (jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie) *(Abb. 2a)*. Wichtiger scheint der Unterschied im Hinblick auf die Entwicklung einer Nierenbeteiligung unter Anifrolumab gegenüber Placebo zu sein *(Abb. 2b)*. Obwohl dies relativ selten der Fall war, zeigten sich auch hier leicht bessere Ergebnisse unter Anifrolumab als unter Placebo.

KOMMENTAR: Dies könnten erste Hinweise darauf sein, dass auch Anifrolumab einen gewissen Effekt bei der LN hat. Diese Frage wird aber erst die bereits laufende Phase-III-Studie IRIS zu dessen Einsatz bei der LN beantworten.

Voclosporin

Der neue Calcineurininhibitor Voclosporin ist zwar zugelassen, es könnte aber sein, dass die Substanz aufgrund gescheiter-

ter Preisverhandlungen in Deutschland nicht mehr verfügbar ist. Dies wäre insofern von Tragweite, als Voclosporin vor allem bei sog. „großer" Proteinurie einen deutlichen und vor allem raschen Effekt aufwies, von dem noch nicht klar ist, inwieweit dieser sich auch auf den Langzeit-Outcome auswirkt. Der hierfür bislang beste bekannte Prognosefaktor ist das Absenken einer Proteinurie auf ein Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (UPCR) von ≤0,7 innerhalb von 6-12 Monaten. Gegenüber einem Nicht-Erreichen dieses Zieles ist dies signifikant mit dem Vermeiden einer terminalen Niereninsuffizienz assoziiert. (15, 16)

Eine Post-hoc-Analyse der Patienten mit „großer" Proteinurie (UPCR ≥2) aus den Voclosporin-Studien wurde jetzt auf dem ACR vorgestellt. (17) 217/268 Patienten der Voclosporin- und 215/266 Patienten der Kontrollgruppe wiesen zu Beginn der AURORA-Studie (Voclosporin bei LN) eine UPCR ≥2 (5,2 vs. 4,6) auf. Der Rückgang der UPCR nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert war -3,8 unter Voclosporin + Mycophenolat Mofetil (MMF) gegenüber -3,1 unter Placebo + MMF (p=0,0003). Der Unterschied von 0,7 Punkten in der UPCR mag auf den ersten Blick gering erscheinen, macht aber immerhin 15 % vom mittleren Ausgangswert aus und wurde zudem deutlich eher erreicht: eine durchschnittliche UPCR von 2,0 wurde unter Voclosporin schon in Woche 8 verzeichnet, unter Placebo erst in Woche 36 *(Abb. 3)*. Offen bleibt nur die Frage, ob der Voclosporin-Effekt auf die Podozyten (erster, rascher Rückgang der Proteinurie) genauso prognostisch bedeutsam ist, wie der einer antiinflammatorischen Therapie der LN mit MMF.

Weitere Therapieformen am Horizont

Es gab noch Berichte zum BLyS-Rezeptor-Inhibitor Ianalumab (18), über den an dieser Stelle schon vom EULAR-Meeting 2023 berichtet wurde. Dann zum B-Zell-Antikörper Obinutuzumab (19), über den schon seit 2020 mehrfach berichtet wurde und zu dem Tyrosinkinase (TYK)-2-Inhibitor Deucravacitinib (20), über den hier 2022 berichtet wurde. Bei allen diesen Substanzen handelt es sich aber nicht um grundsätzlich neue Therapieprinzipien und es müssen die Ergebnisse laufender Phase-III-Studien abgewartet werden, die im Falle von Obinutuzumab Ende 2024 zu erwarten sind.

Ein interessantes neues Therapieprinzip ist dagegen die Hemmung von Toll-like-Rezeptoren beim SLE mit dem small molecule Afimetoran, das in einer Phase-I-Studie untersucht wurde und bei guter Verträglichkeit einen deutlichen Effekt auf die Haut zeigte. (21) Hierzu läuft gerade eine Phase-II-Studie an.

CAR-T-Zell-Therapie bei SLE

Seit dem EULAR-Meeting 2022 finden die Beiträge der Erlanger Arbeitsgruppe um Georg Schett zum Einsatz von Chimären CD19-Antigenrezeptor-T (CAR-T)-Zellen zur Therapie des SLE große Beachtung. Auf dem ACR 2023 stand deren Einsatz beim SLE und anderen Kollagenosen im Zentrum des Interes-

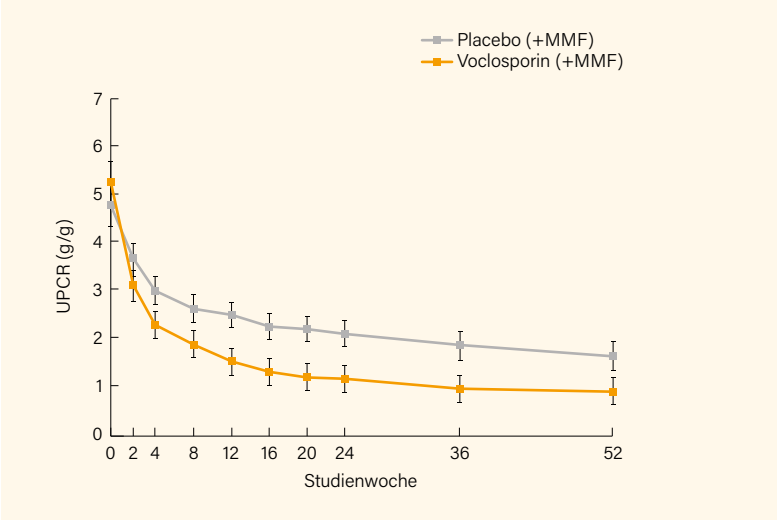


Abb. 3: *Eiweißausscheidung (UPCR) über 52 Wochen unter Voclosporin (+MMF) gegenüber Placebo (+MMF) bei LN (17)*

ses und inzwischen legten auch andere Arbeitsgruppen erste Erfahrungen mit der CAR-T-Zell-Therapie vor.

Jule Taubmann aus Erlangen berichtete über 15 mittels CAR-T-Zell-Therapie behandelte Patienten mit SLE (n=8, 7 weiblich, im Mittel 27 Jahre), autoimmunen Myositiden (n=3, 2 weiblich, im Mittel 42 Jahre) und systemischer Sklerose (n=4, 1 weiblich, im Mittel 45 Jahre). (22) Nach T-Zell-Apherese, Aufreinigung, Virus-Transfektion mit dem CD19-Rezeptor, Expansion und Reinfusion der modifizierten CAR-T-Zellen nach Konditionierung mit Fludarabin und Cyclophosphamid expandieren diese in vivo bis etwa um den Tag 9 nach Infusion, um dann über ca. 2-3 Monate bis zur Nachweisgrenze abzufallen. Nach rascher B-Zell-Depletion innerhalb weniger Tage kommt es innerhalb von 50 bis 150 Tagen nach der CAR-T-Zell-Therapie zur B-Zell-Rekonstitution.

Die Patienten blieben für durchschnittlich 15,6 Monate progressionsfrei, 100 % befinden sich in Vollremission. Die in der Hämatologie bekannte therapieassoziierte Morbidität in Form eines Cytokine-Release-Syndroms (CRS) und eines Immunzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) war bei den Autoimmunerkrankungen mit 66 % bzw. 6 % relativ seltener und vor allem in der Schwere geringer ausgeprägt. Im Verlauf der weiteren Monate kam es neben Infekten der oberen Luftwege und Harnwegsinfekten an schwereren Infekten bei den 15 Patienten nur zu einer Pneumonie und einer Zoster-Infektion. Bei deutlichem und anhaltendem Rückgang der Auto-Ak (bis unter die Nachweisgrenze) wurden die Impftiter durch die CAR-T-Zell-Therapie nur moderat abgesenkt, was auf eine Persistenz langlebiger Plasmazellen hinweist.

Georg Schett stellte in einem weiteren Vortrag Wirksamkeitsdaten der CAR-T-Zell-Therapie bei den 8 SLE-Patienten vor. (23) Bei allen kam es zu einem Abfall der dsDNA-Ak, Anstieg der Komplementfaktoren und deutlichem Rückgang der Proteinurie. Auch die Fatigue der ersten 5 SLE-Patienten ging deutlich zurück *(Abb. 4)*. Im Follow-Up von 1-2 Jahren blieben die →

Auto-Ak (dsDNA, ssRNA, NUC, SNEC, sm, Ro60) der 8 SLE-Patienten vollständig negativ, während die Impftiter (Masern, Mumps, Röteln, Tetanus, VZV, EBV, Pneumokokken) weitgehend erhalten blieben.

Neben den 3 Patienten mit autoimmunen Myositiden (24) und den 3 ersten mit systemischer Sklerose (25) aus Erlangen berichtete auch eine Arbeitsgruppe aus Barcelona (26) über ihre ersten Erfahrungen mit der CD19-CAR-T-Zell-Therapie Es wird auch an CAR-T-Zellen geforscht, die gegen weitere Antigene (BCMA in Kombination mit CD19 oder gegen anti-OX40L) gerichtet sind. (27, 28)

KOMMENTAR: Die Ergebnisse der CAR-T-Zell-Therapie sind schon beeindruckend und aufgrund der dabei gegenüber einer Stammzelltherapie nicht mehr notwendigen myeloablativen Gabe von Alkylantien bietet diese eine geringere therapieassoziierte Belastung der Patienten. Dennoch wird man weitere Daten zum Langzeitverlauf derart aufwändig therapierter Patienten abwarten müssen – sowohl im Hinblick auf Wirksamkeit wie auch zur Sicherheit.

Neue Klassifikationskriterien für das Antiphospholipidsyndrom

In einer eigenen Session wurden die kürzlich publizierten (29) neuen ACR/EULAR- Klassifikationskriterien für das Antiphospholipidsyndrom (APS) vorgestellt. (30) Auch wenn hierüber schon vor einem Jahr berichtet wurde, sollen insbesondere nochmal die Änderungen gegenüber den Sidney-Kriterien von 2006 (31) dargestellt werden.

Die neuen Kriterien sehen als Eingangsbedingungen das Vorliegen mindestens eines Kriteriums (aus den klinischen Domänen 1-6, *Tab. 1a*) und eines positiven Antiphospholipid (aPL)-Labortests vor (Lupusantikoagulans oder eindeutig erhöhte IgG- oder IgM-Titer für Anti-Cardiolipin [aCL] und Anti-β2-Glykoprotein I [aβ2GPI]) vor sowie einen max. Abstand von 3 Jahren zwischen klinischem und serologischem Kriterium *(Tab. 1b)*. Wichtig ist, dass ein Kriterium nur dann zu werten ist, wenn es keine gleich gute oder bessere Erklärung hierfür gibt als ein anzunehmendes APS. Innerhalb der klinischen und der serologischen Domänen wird jeweils nur der höchste Wert für den Gesamtscore herangezogen. Eine Klassifikation als APS kann erfolgen, wenn jeweils ≥3 Punkte in den klinischen und den serologischen Domänen erreicht werden.

Änderungen durch die neuen APS-Klassifikationskriterien 2023

Die auffälligste Änderung ist die Wichtung sämtlicher klinischer und serologischer Kriterien nach Punkten. Bei den klinischen Manifestationen erfolgt nun eine Risikostratifizierung makrovaskulärer Ereignisse (Thrombembolien) nach der Frage, ob es zusätzliche Risikofaktoren bei einem thrombembolischen Ereignis gab oder nicht. Auch wenn beim APS oft zusätzliche Risikofaktoren für Thrombosen, wie z. B. eine Immobilisation, zu einem klinischen Ereignis führen, ist das Auftreten einer unprovozierten Thrombose, also einer solchen ohne begleitende Risikofaktoren, ein stärker zu wichtendes klinisches Kriterium gegenüber einer Thrombose z. B. im Rahmen eines operativen Eingriffes.

Auch die schon zuvor sehr genau definierten Schwangerschaftskomplikationen werden jetzt gewichtet (v. a. bei der Eklampsie). Neue klinische Kriterien sind mikrovaskulärer Manifestationen wie Gangrän oder thrombotische Mikroangiopathie (TMA), z. B. der Nieren, Herzklappenerkrankung (typisch ist die Libman-Sacks-Endokarditis) und die Thrombozytopenie, die meist nicht so ausgeprägt ist, wie die bei der Immunthrombozytopenie (20-130/nl).

Serologisch hat die prognostisch bedeutsame Wichtung der ein-, zwei- und dreifach- Positivität für Antiphospholipidantikörper (Triple-positiv: aCL+, aβ2+, LA+) Eingang gefunden und der wichtige Unterschied von IgG- gegenüber IgM-Ak im Hinblick auf ihre Spezifität für das APS. Die häufig passager und falsch positiven, isolierten IgM-Antiphospholipidantikör-

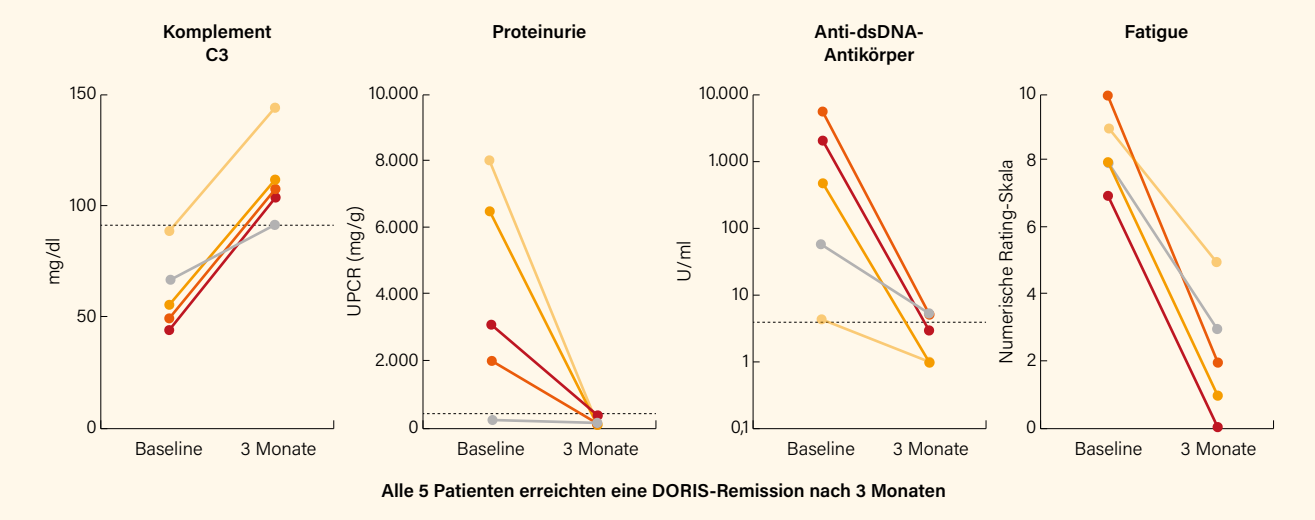


Abb. 4: *Proteinurie, Immunparameter und Fatigue bei den ersten 5 SLE-Patienten unter CAR-T-Zelll-Therapie (23)*

per wurden nun entsprechend heruntergestuft. Neu ist auch die weitere Anhebung und Wichtung klinisch relevanter aCL/aβ2GPI-Grenztiter: Als moderat positiv gelten Antiphospholipidantikörper >40 U/ml, als hoch positiv >80 U/ml. Das liegt weit oberhalb der von Laboren angegebenen „Normwerte", die nicht die Risikogruppe APS richtig abgrenzen, die deutlich höhere Titer aufweist.

KOMMENTAR: Die neuen Klassifikationskriterien sind sicher komplizierter als die alten, dürften aber – bei korrekter Anwendung – deutlich besser geeignet sein, APS-Patienten zu charakterisieren.

Erfreulich ist, dass die Laboruntersuchungen nicht durch Einbeziehung zusätzlicher Seroparameter „aufgeweicht" wurden. Mehrere weitere Antikörper konnten zwar in Untersuchungen Assoziationen zum APS oder zu Thrombembolien zeigen, aber keinen diagnostischen Zugewinn gegenüber den besser bekannten und untersuchten aPL belegen. Im Gegenteil hätte dies dazu geführt, dass durch mehr unspezifisch positive Laborergebnisse die Diagnose eines APS deutlich häufiger von Nicht-Spezialisten gestellt worden wäre. Dem wird bei den neuen Kriterien auch durch die nochmalige Anhebung der Grenzwerte für die positive Wertung der Labortests begegnet und die deutlich geringere Wichtung der weniger spezifischen IgM-aPL (1 Punkt) gegenüber den IgG-aPL (je nach Höhe 4-7 Punkte). Unverändert kann man sich in der täglichen Praxis auf die Triple-Positivität, dem gleichzeitigen Vorliegen eines Lupusantikoagulans und von eindeutig erhöhten Antikörpern gegen Cardiolipin und β2-Glykoprotein I verlassen. ❍

Prof. Dr. med. Christof Specker
Klinik für Rheumatologie & Klinische Immunologie
Evangelisches Krankenhaus,
Pattbergstraße 1-3, 45239 Essen

A. Klinische Domänen (D1 – D6)	Punkte
Venöse Thromboembolie	
– mit hohem VTE-Risikoprofil	1
– ohne hohes VTE-Risikoprofil	3
arterielle Thrombose	
– mit hohem CVD-Risikoprofil	2
– ohne hohes CVD-Risikoprofil	4
Mikrovaskuläre Manifestation	
– vermutet	2
– etabliert	5
Schwangerschaftskomplikationen	
– 3 konsekutive Frühaborte (<10. SSW) und/oder Fruchttod in der 10. – 15. SSW	1
– Fruchttod in der 16. – 33. SSW ohne schwere Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz	1
– schwere Präeklampsie oder schwere Plazentainsuffizienz <34. SSW mit/ohne Fruchttod	3
– schwere Präeklampsie und schwere Plazentainsuffizienz <34. SSW mit/ohne Fruchttod	4
Herzklappen	
– verdickt	2
– Vegetationen	4
Thrombozytopenie (min. 20 – 130/nl)	2

B. Labordomäne (aPL)	Punkte
Lupusantikoagulans (LA) – ohne Interferenz mit Antikoagulantien	
– Einmalig positiv	1
– Persistierend positiv (2x im Abstand von mindestens 12 Wochen)	5
aCL und/oder aβ2GPI (EIA) – 2x im Abstand von ≥12 Wochen	
– Nur IgM: mittel bis hoch positiv für aCL und/oder aβ2GPI	1
– IgG: mittelhoch positiv für aCL und/oder aβ2GPI	4
– IgG: hoch positiv für aCL oder aβ2GPI	5
– IgG: mittelhoch positiv für aCL und aβ2GPI	7
Moderat positiv: 40-79 U/ml – Hoch positiv: ≥80 U/ml (ELISA)	
Abstand ≤3 Jahre zum klinischen Ereignis	

Tab. 1a/b: *Klinische bzw. serologische Domänen der neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für das APS mit ihrer Wichtung nach Punkten (29)*

Literatur: *1 Cowie MR, Fisher M. Nat Rev Cardiol 2020; 17(12):761-772 | 2 Jorge A et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1579 | 3 Marmor MF et al., Ophthalmology 2016; 123(6): 1386-1394 | 4 Jorge AM et al., JAMA 2022; 328(14): 1458-1460 | 5 Garg S et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0785 | 6 Buyon JP, Winchester R. Arthritis Rheum 1990; 33(5): 609-614 | 7 Llanos C et al., Rheumatology (Oxford) 2012; 51(6): 1086-1092 | 8 Brito-Zerón P et al., Nat Rev Rheumatol 2015; 11(5): 301-312 | 9 Buyon JP et al., J Am Coll Cardiol 1998; 31(7): 1658-1666 | 10 Brucato A et al., Arthritis Rheum 2001; 44(8): 1832-1835 | 11 Izmirly P et al., J Am Coll Cardiol 2020; 76(3): 292-302 | 12 Cuneo B et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1682 | 13 Furie R et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0597 | 14 Furie R et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0595 | 15 Dall'Era M et al., Arthritis Rheumatol 2015; 67(5): 1305-1313 | 16 Tamirou F et al., Lupus Sci Med 2015; 2(1): e000123 | 17 Littlejohn E et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 2326 | 18 Shen N et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 2487 | 19 Rovin BH et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0784 | 20 Furie R et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0596 | 21 Hosein F et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. L17 | 22 Taubmann J et al., Arthritis Rheumatol. 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0783 | 23 Schett G et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0607 | 24 Taubmann J et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 2463 | 25 Bergmann C et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 2598 | 26 Cortés Hernández J et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. L13 | 27 Yuan Y et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1493 | 28 Wobma H et al., Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): 0799 | 29 Barbhaiya M et al., Ann Rheum Dis 2023; 82(10): 1258-1270 | 30 Erkan D et al., ACR 2023 Session 13M118 | 31 Miyakis S et al., J Thromb Haemost 2006; 4(2): 295-306*

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
Kritenbarg 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

STELLENANGEBOTE

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.
- Belegarzttätigkeit 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 Ärztebesprechung 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.*

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), Patientendateneingabeplatz 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

NEU

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 neustem 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

RHEUMATOLOGIE
MVZ für Rheumatologie Dr. M. Welcker

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

Das MVZ für Rheumatologie Dr. M. Welcker ist ein modernes, innovatives Medizinisches Versorgungszentrum mit annähernd zwanzig Jahren Erfahrung auf dem Gebiet der Rheumatologie. Um eine flächendeckende Versorgung zu gewährleisten, soll der Bereich ausgebaut werden. Hierzu soll unter anderem ein KV-Sitz in der Metropolregion München besetzt werden. Aus diesem Grund wird ein standortverantwortlicher Facharzt (m/w/d) für Innere Medizin und Rheumatologie für die Metropolregion München in Voll- oder Teilzeit gesucht.

Ihre Aufgaben

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

Ihr Profil

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

Geboten wird

- ein abwechslungsreiches Aufgabengebiet in einem modernen, wissenschaftsorientierten Arbeitsumfeld mit hoher Gestaltungsfreiheit
- eine attraktive Vergütung in einem unbefristeten Arbeitsverhältnis an einem sicheren Arbeitsplatz
- familienfreundliche Arbeitszeiten von Montag bis Freitag, ohne Wochenend- und Nachtdienste

Kontakt: *Köhn & Kollegen GmbH*
Widenmayerstraße 34, 80538 München
Herr Lehndorfer, Tel. 089/417766232
alexander.lehndorfer@koehnundkollegen.de

FÜR BDRH-MITGLIEDER SIND DIESE ANZEIGEN KOSTENLOS

DIE GESAMTE STELLENBÖRSE FINDEN SIE UNTER
→ WWW.RHEUMAMANAGEMENT-ONLINE.DE/MARKTPLATZ

NEU seit April 2023

RFA aktuell

ZEITSCHRIFT FÜR DIE
RHEUMATOLOGISCHE
FACHASSISTENZ

Die 3. Ausgabe „RFA aktuell“
erscheint im Februar 2024.

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

HIER STEHT EINE ANZEIGE.