# Rheuma MANAGEMENT

Wir wünschen Ihnen ein Weihnachtsfest voller Wohlklänge, ein angenehmes Hinüberschwingen ins neue Jahr und für selbiges: helles Frohlocken!

**Ihr Rheuma Management Team**

BDRh
**BERUFSVERBAND**
DEUTSCHER
RHEUMATOLOGEN e.V.

**MITTEILUNGSORGAN DES BDRH** | AUSGABE NOV/DEZ 2023

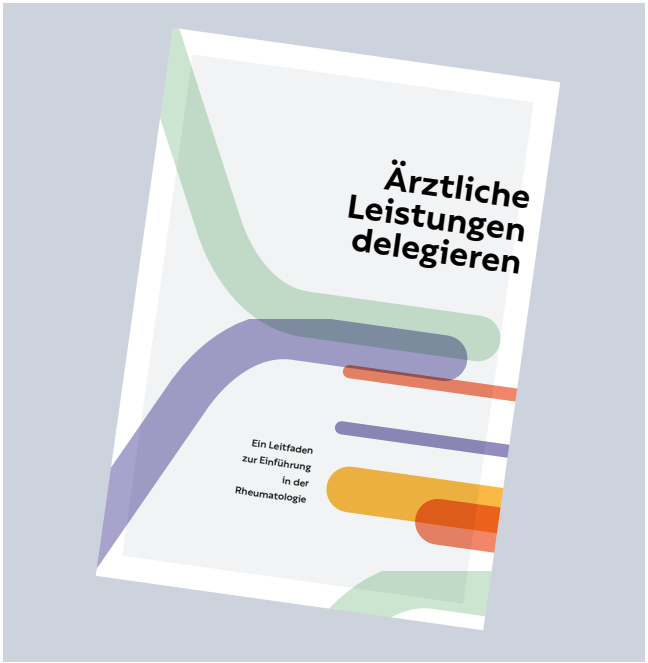
HIER STEHT EINE ANZEIGE.

NÄCHSTE AUSGABE

# Vorschau

## Rückblick auf den ACR-Kongress in San Diego

Im Überblick: Die wichtigsten Studien und neuen Erkenntnisse vom ACR Convergence 2023




## Rheumatologische Fachassistenz

NEU: Leitfaden zur Einführung in die Rheumatologie

# 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. Kirsten Karberg, Berlin · Dr. Michael Rühlmann, Göttingen · Dr. Florian Schuch, Erlangen · Dr. Jochen Veigel, Hamburg

**JAHRGANG** 15 · 6-2023

**ISSN** 1868-6044

**JAHRESABONNEMENTPREIS:**
€ 69,00 inkl. MwSt. und Versand

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

**BILDQUELLEN:** S. 9, 13, 82, 83 – ©Shutterstock, S. 18 – ©Adobe Stock, S. 36 – ©Nephron, S. 59 – ©SPL

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.

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

EDITORIAL

# Ein Rückblick auf ein bewegtes Jahr und ein erster Ausblick auf 2024

In wenigen Tagen beginnt die „staade Zeit" und gibt uns allen hoffentlich Gelegenheit, nach einem bewegten Jahr ein wenig zur Ruhe zu kommen. Auch für die Geschäftsstelle des Berufsverbands Deutscher Rheumatologen (BDRh) und das Team der BDRh Service GmbH neigt sich ein Jahr mit vielfältigen und spannenden Themen dem Ende zu, von denen ich hier einige wenige kurz skizzieren möchte.

Wie schon die Jahre zuvor, nahm auch 2023 die Weiterentwicklung der digitalen Strukturen einen wichtigen Platz ein. Mit dem Beitritt des Verbands Rheumatologischer Akutkliniken (VRA) zum Steering Committee konnte die „Digitalallianz" aus BDRh, Deutscher Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und Deutschem Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) um einen weiteren wichtigen Partner offiziell komplettiert werden. RheMIT wurde um etliche neue Funktionen erweitert. Ein großes Anliegen war es uns, die Schnittstelle zur Abrechnung der Selektivverträge im Helmsauer Care Manager endlich komfortabel und fehlerfrei nutzbar zu machen – ein Kraftakt, den wir definitiv unterschätzt hatten. Besonders freut es uns, dass nun immer mehr Projekte die digitale Infrastruktur für die Datenerhebung nutzen. So sind wir stolz darauf, mit der BDRh Service GmbH Teil des Teams der DATAX-Studie unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. Uta Kiltz, Herne, sein zu können, die Anfang 2024 mit der Patientenrekrutierung beginnen wird.

Unser Themenspektrum wurde um ein weiteres Schwerpunktthema erweitert, das insbesondere unserer ersten Vorsitzenden Dr. Silke Zinke ein besonderes Anliegen ist: die Förderung des rheumatologischen Nachwuchses in der Niederlassung. Dieses Thema soll und wird uns die kommenden Jahre begleiten, um Unterstützungsangebote seitens des BDRh auf- und auszubauen. Zwei erste Veranstaltungen konnten wir im Jahr 2023 pilotieren. Wir waren begeistert über die Resonanz auf unsere Bitte an kürzlich niedergelassene Rheumatologinnen und Rheumatologen oder an solche, die kurz vor diesem Schritt stehen, mit uns strukturierte Interviews zu führen. Innerhalb kurzer Zeit meldeten sich dafür zehn Interviewpartner, um von ihren Erfahrungen zu berichten. Unser Ziel ist es, den Unterstützungsbedarf besser zu verstehen, um dann passgenaue Angebote zu erarbeiten.

Dass nicht alle Projekte immer rund laufen, soll hier auch nicht verschwiegen werden. So ist leider das Innovationsfonds-Projekt PETRA 2.0 in Bayern deutlich hinter den angestrebten Rekrutierungszahlen zurückgeblieben – trotz aller Anstrengungen der teilnehmenden Rheumatologinnen und Rheumatologen, bei denen wir uns hier nochmal für ihren Einsatz bedanken wollen.

2024 verspricht in jedem Fall, mindestens genauso herausfordernd zu werden wie das zurückliegende Jahr. Wir sind gespannt, welche neuen Themen aus der Kooperation zwischen BDRh, BDRh Service GmbH und der RheumaDatenRhePort (RHADAR)-Gruppe entstehen und wir freuen uns, hier mit einer innovativen Gruppe zusammenzuarbeiten.

Unser Dank gilt an dieser Stelle dem BDRh-Vorstand für die gute und vertrauensvolle Zusammenarbeit, unseren Partnern und Dienstleistern sowie allen Rheumatologinnen und Rheumatologen, die sich mit viel Einsatz in unsere Projekte eingebracht haben. Besonders hervorheben möchte ich die Zusammenarbeit mit Michael Schumann und seinem Team von itc-ms zur Weiterentwicklung von RheMIT. Man findet selten Partner mit so viel Engagement, Begeisterung, Zuverlässigkeit und Integrität. Wir freuen uns auf die Fortsetzung!

*Sonja Froschauer*

Wir wünschen allen Leserinnen und Lesern schöne und erholsame Festtage und einen guten Start in ein erfolgreiches neues Jahr!

***Sonja Froschauer mit dem Team der BDRh Service GmbH***

*Laura Bredow, Haithem Doukali, Gabriela Gilles, Amra Jahic, Theresia Muth, Kristina Schwarzer, Sarah Wildenhain und Sabine Zimmermann*

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

# Inhalt

05 EDITORIAL
Ein Rückblick auf ein bewegtes Jahr und ein erster Ausblick auf 2024
Sonja Froschauer

**MITTEILUNGEN DES BDRH**

10 IN MEMORIAM
Nachruf auf Dr. Thomas Karger (1948 – 2023)

12 BERUFSPOLITIK KOMPAKT
Videos geben Orientierung: Was gilt es zu Beginn der Niederlassung zu beachten?

13 DIGITALGIPFEL RHEUMATOLOGIE 2024

14 UPDATE ZU RHEMIT
Schnittstelle zu Helmsauer Care Manager und Installationsunterstützung

15 BDRh-JAHRESKONGESS 2024

16 KOOPERATION VON BDRH UND RHADAR
Die Hintergründe und Ziele

17 DIGITALE GESUNDHEITSANWENDUNGEN
Wie entsteht eine DiGA? Was muss sie erfüllen?

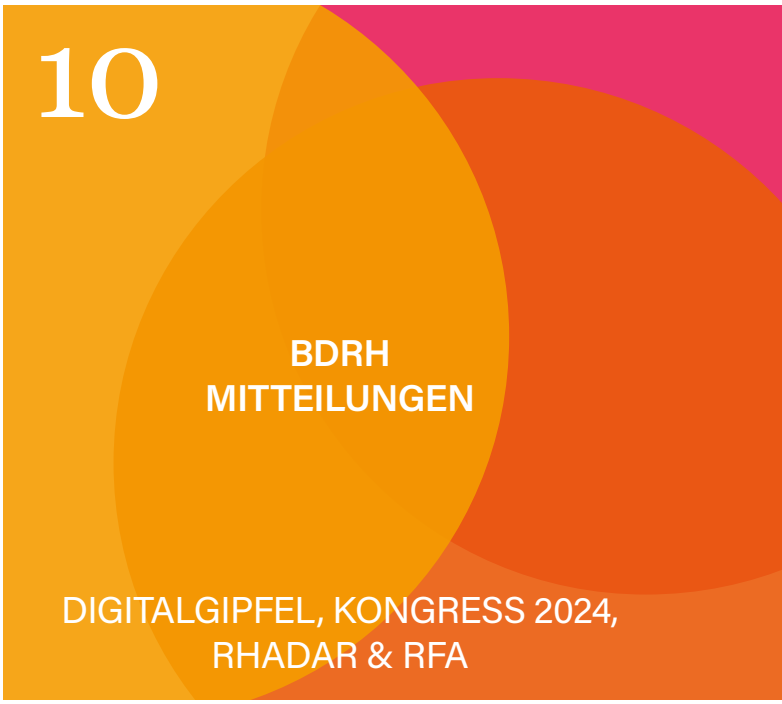
23 ONLINE-BEFRAGUNG
Struktur und Organisation rheumatologischer Praxen mit Fokus auf die RFA

28 MEDIZINRECHT
Kostenlose erste Kopie der Patientenakte
RA Christian Koller

30 BILDGEBENDE DIAGNOSTIK
90-90-Deformität (Z-Daumendeformität)
Prof. Dr. Herbert Kellner

32 DACHVERBAND OSTEOLOGIE
Neue Leitlinie Osteoporose 2023 vorgestellt

36 RHEUMATOIDE ARTHRITIS
Sechs verschiedene Phänotypen bei Synovialitis



HIER STEHT EINE ANZEIGE.

# Inhalt


40 AXIALE SPONDYLOARTHRITIS
Positive 1-Jahres-Daten zu Bimekizumab und Upadacitinib vorgestellt

45 POLYMYALGIA RHEUMATICA
Positive Daten für Sarilumab aus Phase-III-Studie

52 SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES
Neue EULAR-Empfehlungen 2023 publiziert

**ACR-KONGRESS 2023**

54 RHEUMATOIDE ARTHRITIS
Neues Therapieprinzip ante portas

56 PSORIASIS-ARTHRITIS
Nächster TYK2-Inhibitor am Start, wichtige Neuigkeiten zu bewährten Therapien

60 ANCA-ASSOZIIERTE VASKULITIDEN
Positive Phase-III-Studie bei EGPA, Update zum PEXIVAS-Protokoll

62 SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES
Ianalumab als potenzielle neue Therapieoption

64 SJÖGREN-SYNDROM
Positive Phase-II-Daten zweier neuer Therapiekandidaten

65 SYSTEMISCHE SKLEROSE
Neues Wirkprinzip mit vielversprechenden Phase-II-Daten

**INDUSTRIE-BERICHTE**

68 RHEUMATOIDE ARTHRITIS
Bereits ab erster Woche Schmerzreduktion unter Filgotinib möglich

73 SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES
Anifrolumab hält Einzug in EULAR-Empfehlungen

75 AXIALE SPONDYLOARTHRITIS
Schnelle Besserung der Symptome und anhaltende Krankheitskontrolle

79 **MARKTPLATZ**
Praxisabgabe/Stellenangebote

IN MEMORIAM

# Nachruf auf Dr. Thomas Karger (1948 – 2023)

Wir waren sehr traurig, die Nachricht vom Tode des Kollegen und ehemaligen 1. Vorsitzenden des Berufsverbands Deutscher Rheumatologen (BDRh) zu erhalten. Mit ihm verlieren wir einen Kämpfer für die berufspolitische Anerkennung unseres Fachgebiets, einen wissenschaftlich aktiven Arzt und einen geschätzten Kollegen.

Thomas Karger gründete nach Erwerb seiner Schwerpunktbezeichnung im Jahr 1986 ab 1989 eine rheumatologische Schwerpunktpraxis im neu errichteten interdisziplinären Ärztehaus Haubrichforum am Neumarkt in Köln. Schon bald entdeckte er sein Faible für die Berufspolitik. Von 1985 bis 1989 war er Mitglied der Vertreterversammlung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein sowie Delegierter der Ärztekammer. Von 1989 bis 1997 hatte er den 1. Vorsitz des BDRh inne. Von 1992 bis 2019 war er ferner Vorsitzender der Sektion Rheumatologie des Berufsverbands Deutscher Internisten (BDI).

Er legte in seinen Ämtern den Grundstein für eine bessere berufspolitische Wahrnehmung und Anerkennung unseres Fachgebiets im Kontakt mit der Bundesärztekammer, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), den Krankenkassen sowie den Facharztverbänden und hier in erster Linie im BDI in seiner Funktion als Sektionsvorsitzender. Seine ausgleichende und besonnene Art, seine ruhigen und sehr treffenden Analysen waren dabei sehr hilfreich.

Es gelang ihm hervorragend, neben den klinisch tätigen Kollegen, die damals noch sehr kleine Gruppe (weniger als einhundert Kollegen) an niedergelassenen Rheumatologen nahezu vollständig in den BDRh zu integrieren. Dies zeigte sich beim 1. BDRh-Kongress im Jahre 1996 in Berlin, an dem fast einhundert Rheumatologen teilnahmen, darunter ein Großteil der damals niedergelassenen Rheumatologen.

Das besondere Verdienst unter seinem BDRh-Vorsitz war im Jahre 1996 die erste Facharztpauschale, die innerhalb des EBM an eine Fachgruppe vergeben wurde. Die damit verbundene Besserstellung der internistischen Rheumatologen führte in den Folgejahren zu einer kontinuierlichen und damals im Vergleich zu anderen Fachgruppen prozentual raschen Zunahme der internistischen Rheumatologen in der Praxis.

Innerhalb des BDI und seiner Sektionen hatte seine Meinung einen hohen Stellenwert und sein in den vergangenen Jahrzehnten stets guter Kontakt zum BDI-Präsidium hat uns Rheumatologen im BDRh bei der Unterstützung unserer Zielsetzungen in der Weiterbildungsordnung, bei den verschiedenen EBM-Änderungen und der Berücksichtigung unserer Forderungen an die KBV sehr geholfen. Insbesondere unter dem Aspekt des Erhalts des fachspezifischen rheumatologisch-immunologischen Labors war seine berufspolitische Tätigkeit für uns alle, für die Rheumatologie wie sie heute besteht, von

*Dr. Thomas Karger*

unschätzbarem Wert. Hervorzuheben ist seine Loyalität zum nachfolgenden BDRh-Vorstand, nachdem er Ende 1997 sein Amt als 1. Vorsitzender des BDRh abgegeben hatte. Über viele Jahre waren Thomas Karger und sein Nachfolger im Vorstandsamt, Edmund Edelmann, in Sachen Rheumatologie als berufspolitisches Tandem unterwegs.

Über zweieinhalb Jahrzehnte hat Thomas Karger mit Herzblut, Begeisterung und großem Engagement das jährliche Rheuma-Symposium beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden organisiert, geleitet und mit seiner Themenauswahl, mit der Auswahl der Referenten, stets für einen vollen Saal gesorgt und damit einen wichtigen Beitrag zur Fortbildung des internistischen Nachwuchses geleistet.

***Wir werden ihn vermissen!***

***Edmund Edelmann***
***Silke Zinke, Eugen Feist, Florian Schuch, Kirsten Karberg, Diana Ernst, Christoph Fiehn, Michael Rühlmann, Jochen Veigel, Sonja Froschauer***

# VERSORGUNGSATLAS RHEUMATOLOGIE

Verbessern Sie mit uns die Versorgungsstrukturen in der Rheumatologie. Hierfür braucht es eine umfassende Datenbasis. Unterstützen Sie uns bei der Gewinnung dieser Daten.

**Schwerpunkt der diesjährigen Befragung ist die Versorgung von Patient:innen mit seltenen rheumatischen Erkrankungen.**

Wenn Sie daran teilnehmen möchten, können Sie sich in unserem Emailverteiler eintragen:
**www.versorgungsatlas-rheuma.de**

BDRh SERVICE GMBH

IN KOOPERATION MIT DEM BERUFSVERBAND DEUTSCHER RHEUMATOLOGEN E.V.

BERUFSPOLITIK KOMPAKT

# Videos geben Orientierung: Was gilt es zu Beginn der Niederlassung zu beachten?

Die Fortbildungsserie „Berufspolitik kompakt" umfasst inzwischen 18 Videos mit einem vielfältigen Themenspektrum. Das Angebot reicht von Tipps für die Vorbereitung und den Alltag in der Niederlassung über Infos zum Qualitätsmanagement bis hin zu Wissenswertem über Selektivverträge und Biosimilar-Substitution. Auch das Thema Fachkräftemangel in der Praxis wird adressiert. Den Nutzen der praxisnahen Fortbildungsvideos auf der Webseite des BDRh unterstreicht Dr. Marius Hoepfner, Hildesheim, der seit etwa einem Jahr als angestellter Facharzt für Rheumatologie in der Praxis arbeitet.

***Herr Dr. Hoepfner, Sie beschäftigen sich aktiv mit den Themen der Übergangsphase von Anstellung und Niederlassung bzw. Teilhaber einer rheumatologischen Praxis. Was sind die besonderen Herausforderungen?***

In den insgesamt zwölf Jahren vom Beginn des Studiums bis zum Facharzt wird man mit medizinischem Know-how gefüttert, aber am Ende dieser langen Ausbildung haben wir keinerlei Kenntnisse in Betriebswirtschaftslehre, keinerlei Kenntnisse in fachjuristisch-medizinischen Bereichen sowie keinerlei Kenntnisse über die Strukturen von Kammer und Kassenärztlicher Vereinigung usw. Es gibt zwar hilfreiche Fortbildungsangebote, aber es mangelt vor allem am Basiswissen, das man benötigt, um überhaupt einen Ansatzpunkt zu diesen Themen finden. Einen Patienten mit einer gängigen Rheumadiagnose richtig zu behandeln, das ist für einen Arzt in einer Niederlassung sicherlich das geringste Problem. Es sind eher die genannten Umfeldfaktoren, die eine große Hürde darstellen.

***Die Videos „Berufspolitik kompakt" auf der Webseite des BDRh greifen u. a. das Thema Niederlassung auf. Wie finden Sie die Videos bzw. deren Inhalte?***

Ich finde die Videos sehr hilfreich. Gerade weil sie diese Lücke ein stückweit schließen. Sie bieten eine gute Orientierung für die ersten Schritte. Gerade zu Beginn gibt es viele Dinge zu bedenken – das reicht von „wo kann man bestimmte Ziffern beantragen?" über „was gilt in Sachen Biosimilars?" bis zu „was muss ich bedenken, damit ich nicht schon nach einem halben Jahr meinen ersten Regress bekomme?". All diese Aspekte werden in den Videos aufgearbeitet, sodass man ein Gefühl dafür bekommt, welche Themen wirklich relevant sind.

***Welche Informationen waren besonders relevant?***

Für mich persönlich war das Video zum Schritt in die Niederlassung wichtig. Aber ich fand auch das Video zu den Selektivverträgen sehr gut, weil ich so das erste Mal einen Eindruck davon bekam, wie die Dinge im Hintergrund überhaupt laufen.

***Halten Sie das Format für ansprechend und wertvoll?***

Auf jeden Fall, ja. Ein entscheidender Punkt dabei ist u. a. die Flexibilität – also, dass man on Demand jederzeit auf die Videos zugreifen kann. Flexibilität ist gerade für Leute, die am Anfang ihrer Niederlassung stehen, besonders wichtig. Denn das ist eine Phase im Leben, wo oft weitere große Umbrüche stattfinden – beispielsweise Kinder kommen oder man ein Haus kauft. Für das Ansehen eines etwa 20-minütigen Videos liegt die Hemmschwelle deutlich niedriger, als sich eine Broschüre oder ähnliches anzusehen. Ich finde die Videos deshalb ein gutes Format, das unbedingt beibehalten oder besser: weiter ausgebaut werden sollte.

*Dr. Marius Hoepfner*

***Gibt es denn weitere Themen, die aus Ihrer Sicht in Form eines Videos aufgearbeitet werden könnten?***

Genau dazu läuft gerade eine Befragung unter jungen Rheumatologinnen und Rheumatologen: Was interessiert euch eigentlich? Was ist es, was euch umtreibt? Was sind eure Sorgen, Ängste, Nöte? Was sind eure Hoffnungen? Diese Fragen sollten dann in einem separaten Video adressiert werden, z. B. als eine Art FAQ.

Die Fortbildungsreihe „Berufspolitik kompakt"* finden Sie auf den Internetseiten des BDRh unter **www.bdrh-service.de/mediathek-fuer-aerzte/berufspolitik-kompakt/** oder dem folgenden QR-Code.

*Mit freundlicher Unterstützung der Galapagos Biopharma Germany GmbH

BDRh SERVICE GMBH

# DIGITALGIPFEL RHEUMATOLOGIE 2024

**ANWENDER-WORKSHOP** | 13. März 2024
13:00-17:15 Uhr, Evangelische Akademie Frankfurt,
Römerberg 9, 60311 Frankfurt am Main

## VORLÄUFIGES PROGRAMM

| ZEIT | THEMEN |
|---|---|
| 13:00 | Begrüßung |
| 13:05 Uhr | Wichtige Milestones RheMIT und Rheuma IT in den letzten Jahren – wo stehen wir heute? |
| 13:20 Uhr | Sessionbuilding |
| 14:00 Uhr | Workshops Teil 1 |
| *15:00 Uhr* | *Kaffeepause* |
| 15:30 Uhr | Workshops Teil 2 |
| 16:15 Uhr | Ergebnispräsentation, Priorisierung und Aktionsplan |
| 17:00 Uhr | Verabschiedung |
| 17:15 Uhr | Veranstaltungsende |

### ZIELGRUPPE

Die Veranstaltung richtet sich an Rheumatolog:innen, RFAs, MFAs, Study Nurses und Klinikmitarbeitende, die bereits mit RheMIT vertraut sind und sich in die Weiterentwicklung einbringen möchten. Andere Personen, die an dem Workshop teilnehmen möchten, bitten wir, vor der Anmeldung mit uns Kontakt aufzunehmen:
***kontakt@bdrh-service.de***

### ANMELDUNG UND KONTAKT

Zur Anmeldung einfach auf
***https://digitalgipfel2024.eventbrite.de*** anmelden.
Die Veranstaltung ist kostenfrei.

Tel. + 49 89 904141413
kontakt@bdrh-service.de

UPDATE ZU RHEMIT

# Schnittstelle zu Helmsauer Care Manager: Effiziente Leistungserfassung für BDRh-Selektivverträge

Seit dem 3. Quartal 2022 steht eine Schnittstelle zwischen RheMIT und dem Helmsauer Care Manager zur Verfügung. Wir haben seither kontinuierlich an der Optimierung dieser Schnittstelle gearbeitet, um sicherzustellen, dass die Übertragung reibungslos funktioniert.

Wir können nun empfehlen, dass Sie relevante Angaben und Vertragsleistungen direkt in RheMIT dokumentieren und an den Helmsauer Care Manager übertragen. Dies ermöglicht eine effiziente Abrechnung.

Die Dokumentation der Vertragsleistungen finden Sie in den Verlaufsdaten. Hier werden die Leistungen und für den Versorgungsvertrag relevante Patientendaten dokumentiert *(Abb. 1 und 2)*. Wo möglich, werden die Informationen aus der vorhandenen RheMIT-Dokumentation übernommen. Die Übertragung der Daten zum Helmsauer Care Manager finden Sie in RheMIT unter „Management | Export | Sync Helmsauer Care Manager" *(Abb. 3)*. Dort finden Sie auch eine Funktion, die Ihnen Fälle anzeigt, bei denen im jeweiligen Quartal ein Besuch stattgefunden hat, aber keine Leistung angegeben wurde *(Abb. 4)*. Das soll Sie unterstützen, alle erbrachten Leistungen auch vergütet zu bekommen.

Die Nutzung der Schnittstelle ist freiwillig, aber wir ermutigen Sie, von dieser praktischen Möglichkeit Gebrauch zu machen. Bei Fragen oder Unterstützungsbedarf stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung unter ***it@bdrh-service.de***.

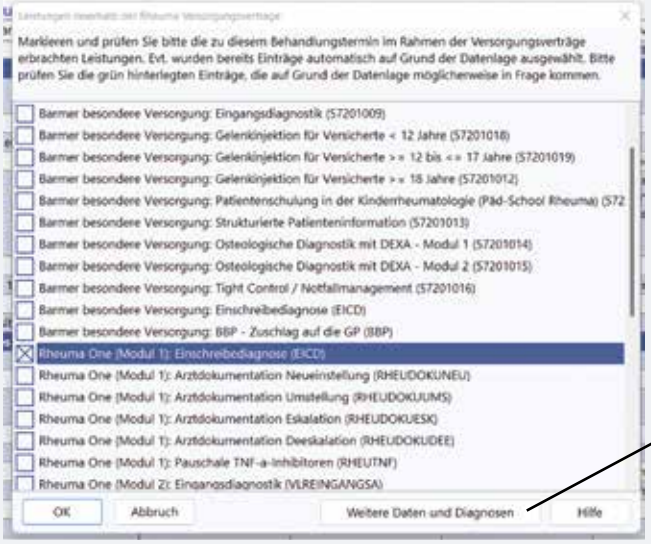



*Abb. 1*

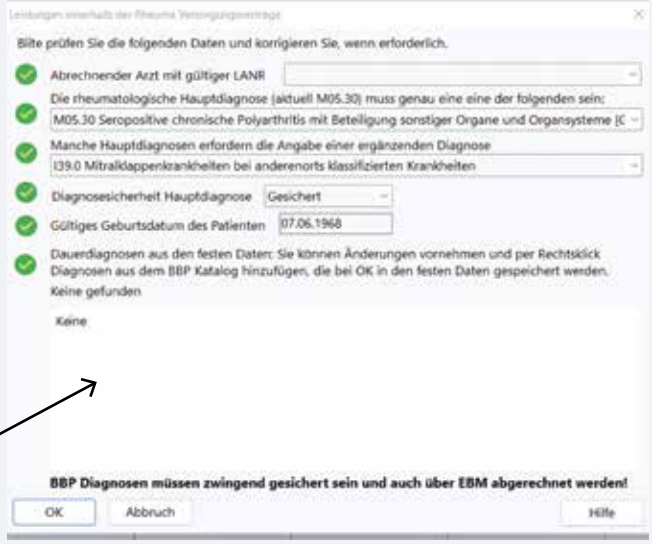



*Abb. 2*

*Abb. 3*

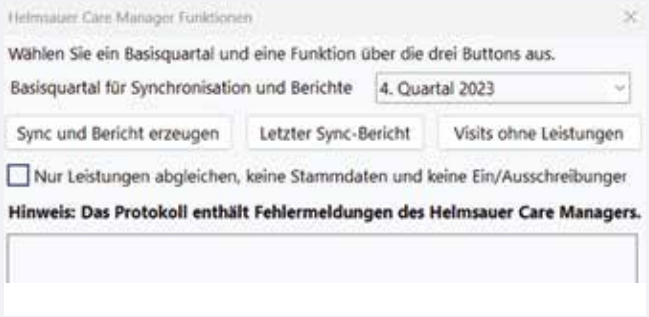



*Abb. 4*

# Installationsunterstützung: Starten Sie reibungslos mit RheMIT

Wir möchten den Einstieg in RheMIT für Sie so einfach wie möglich gestalten. Daher bieten wir nun eine Installationsunterstützung in Kooperation mit der Firma StableCore an.

Das Angebot beinhaltet die Installation von
- RheMIT,
- RheCORD DOC,
- RheCORD PRAX
- und dem Helmsauer Care Manager.

Mindestens werden RheMIT und RheCORD (Server und Client) installiert. Die weiteren Komponenten sind optional. Der genaue Umfang wird individuell mit der Einrichtung abgestimmt. Die Serviceleistungen werden sowohl vor Ort als auch remote angeboten und umfassen auf Wunsch auch eine Einführungsschulung.

Die Gebühren für die Installation variieren je nach Anzahl der Clients und Entfernung einer eventuell nötigen Anfahrt. Die Gebühren für die Einführungsschulung sind abhängig von Dauer und Teilnehmerzahl. Eine Übersicht finden Sie auf ***www.bdrh-service.de/rhemit-landing/hilfe/***. Bei Interesse melden Sie sich bitte bei der BDRh Service GmbH: ***it@bdrh-service.de***. Diese leitet die Kontaktdaten an StableCore weiter. Die Beauftragung erfolgt bilateral zwischen der Einrichtung und StableCore.

***Theresia Muth***
*BDRh Service GmbH*

# Jahreskongress des BDRh am 26./27. April 2024

Das Jahr 2023 neigt sich dem Ende zu und so langsam wirft der nächste Jahreskongress des BDRh seine Schatten bereits voraus. Im Hintergrund laufen die Vorbereitungen bei den Kongresspräsidenten Silke Zinke und Eugen Feist, der Geschäftsstelle des BDRh und der Rheuma Akademie bereits auf Hochtouren.

## Jetzt notieren: Anmeldung ab dem 15.01.2024 unter www.rheumaakademie.de/kongresse

Statt Frontalvorträgen setzen wir auf kurze Impulse, den kollegialen Austausch und das Lernen von Best-Practice-Beispielen. Die Themen sind so bunt wie die Rheumatologie: von der Niederlassung bis zur Praxisabgabe, vom Labor bis zu Versorgungskonzepten, von der Weiterbildung bis zur Vereinbarkeit von Niederlassung und Wissenschaft. Hands-on-Rundgänge mit Dialog mit Anbietern von Laborlösungen und Digitalanwendungen geben praktische Einblicke. An Infopoints in der Ausstellung wird in Pausen der Austausch und die Information über Themen wie ASV, DMP oder Digitales möglich sein.

Für junge Rheumatologinnen und Rheumatologen planen wir Themen rund um die Karriere und den Weg in die Niederlassung. Auch beim Kongress 2024 bieten wir wieder eine kostenlose Kinderbetreuung sowie die Übernahme der Mehrkosten für die Aufstockung des Hotelzimmers im Seminaris CampusHotel auf ein Familienzimmer an! Entsprechende Informationen dazu erhalten Sie mit der Kongresseinladung!

Am Freitagabend erwartet Sie wieder das Come-together mit mitreißender Musik und viel 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 ***zwanzig Freitickets zum Kongress***. Diese können bereits vor Anmeldebeginn bis zum 14.01.2024 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 Rheuma Akademie als reserviert.

KOOPERATION ZWISCHEN DEM BDRH UND RHADAR

# Die Hintergründe und Ziele

Seit einigen Monaten gibt es einen Kooperationsvertrag zwischen dem Berufsverband Deutscher Rheumatologen (BDRh) und der RheumaDatenRhePort GbR (RHADAR)-Gruppe. Über die Hintergründe und Ziele informieren Dr. Silke Zinke, Berlin, für den BDRh und PD Dr. Stefan Kleinert, Erlangen, für die RHADAR-Gruppe..

*Dr. Silke Zinke*

*PD Dr. Stefan Kleinert*

## Bevor wir dazu kommen, nochmal kurz zurück zu den Anfängen: wie hat denn die Kooperation begonnen?

**Silke Zinke:** Mit dem Umstieg auf RheMIT, die die wichtige Plattform RheumaDok des BDRh ablöste, um den modernen Anforderungen gerecht zu werden, benötigte der BDRh dringend eine Lösung, um den medizinproduktkonformen Einsatz von RheMIT in der Therapiesteuerung zu ermöglichen. Eine Eigenentwicklung eines Medizinprodukts wäre inhaltlich und wirtschaftlich nicht zu leisten gewesen. Initiiert von der RHADAR-Gruppe war zu diesem Zeitpunkt mit RheCORD bereits ein zertifiziertes Medizinprodukt vorhanden, das an RheMIT angebunden werden konnte. Somit war es möglich, unsere Plattform um dieses notwendige Tool, zu vergleichsweise geringen Kosten zu erweitern. Dass damit auch gleich eine Tabletversion fürs Wartezimmer mit dabei war, war für uns natürlich zusätzlich ein Gewinn.

**Stefan Kleinert:** Im ersten Schritt bezog sich die Kooperation auf Nutzungsrechte für die Anbindung von RheCORD an RheMIT, also eine sehr klar umgrenzte Zielsetzung. Bei der RHADAR-Gruppe handelt es sich übrigens um eine Gruppe von Rheumatologen und einem Radiologen, die schon eine ganze Zeit daran arbeiten, mittels digitaler Werkzeuge die Versorgung und Betreuung rheumatologische Patienten zu verbessern. Einige Mitglieder von RHADAR waren auch in der AG IT des BDRh engagiert.

## Wie ging es dann weiter?

**Stefan Kleinert:** Wir stellten in den nächsten Monaten fest, dass die Zusammenarbeit zwischen dem BDRh – über seine Tochtergesellschaft BDRh Service GmbH – und RHADAR auf vielfältiges Interesse stieß. Die Innovationen von RHADAR, die zuvor nur von den RHADAR-Mitgliedern genutzt wurden, gewannen durch die engere Verbindung zum Berufsverband an Bedeutung. Im Rahmen einzelner konkreter Projekte haben wir uns daher mit der BDRh Service GmbH in eine Zusammenarbeit hineingetastet und gemerkt: es funktioniert.

**Silke Zinke:** Bald kamen wir aber auf beiden Seiten zu dem Schluss, dass wir einen formalen Rahmen benötigen, um diese Zusammenarbeit fortzuführen oder gar noch auszuweiten. Zum einen sollte es klare, transparente Spielregeln geben und für beide Seiten auch Planbarkeit. Zum anderen wollten wir verhindern, dass der Anschein entsteht, dass Mittel des Verbands für wirtschaftliche Interessen einzelner Gruppen verwendet werden. Aus diesem Grund haben wir Mitte 2023 mit Gesprächen über eine weitergehende Kooperation begonnen.

## Wo stehen die Gespräche jetzt?

**Silke Zinke:** Wir sind nach den ersten Gesprächen sehr schnell zu gemeinsamen Eckpunkten gekommen, die wir dann in unseren respektiven Gremien abgestimmt haben. Auf dieser Basis haben die Juristen der beiden Partner einen Vertragsentwurf erstellt, den wir rasch konsentieren konnten.

**Stefan Kleinert:** Über die Sommermonate wurde dieser dann unterschrieben und ist jetzt bestandskräftig. Für uns ist das sehr wertvoll. Denn bei uns steht die Entscheidung an, ob wir hinsichtlich der ärztlichen Dokumentation für die von uns entwickelten IT-Tools wie das Neupatientensystem RhePORT gänzlich auf RheMIT setzen und dieses über Schnittstellen anbinden. Das bedeutet für uns eine Investition, die natürlich auch längerfristig gesichert sein muss.

## Konkret: was sind die Eckpunkte der Kooperation?

**Silke Zinke:** Wir haben uns sehr pragmatisch für ein Mehr-Schritt-Modell entschieden. In einer ersten Phase ging es um die Vereinbarung einer gemeinsamen Interoperabilitätsstrategie. Dahinter

steckt die gegenseitige Zusicherung, dass IT-Tools über Schnittstellen miteinander verbunden werden sollen, um Mehrfacherfassungen derselben Daten zu vermeiden. Außerdem wollen wir in dieser ersten Phase auch gemeinsam Projekte initiieren und eine Finanzierung durch Drittmittel bewerkstelligen.

**Stefan Kleinert:** Die von uns gemeinsam mit der STAR Healthcare GmbH entwickelte App RheCORD befindet sich gerade in Vorbereitung eines Antrags auf Zulassung als Digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) – ein steiniger Weg. Im Vertrag ist festgehalten, dass Erlöse aus einer möglichen DiGA RheCORD nach Abzug der Kosten auch in die Weiterentwicklung der IT-Systeme fließen sollen. Längerfristig haben wir im Vertrag auch die Möglichkeit festgehalten, dass Gewinne aus RheCORD in die Weiterentwicklung von RheMIT oder in die Reduzierung von Lizenzkosten für die Nutzer eingebracht werden können. Dazu bedarf es aber auch noch einiger Gespräche, um die Details zu klären. Relevant wird dieses Thema ohnehin erst 2025 – wenn alles gut läuft.

**Silke Zinke:** Uns war es besonders wichtig, dass wir vertraglich festhalten, dass es keine Monopolisierung bestimmter IT-Anwendungen wie RheCORD seitens des BDRh geben wird. Wir haben uns hier Pluralität auf die Fahnen geschrieben, jedoch vereinbart, dass wir uns natürlich gegenseitig über neue Entwicklungen transparent informieren. RHADAR ist bei diesem Punkt sofort mitgegangen.

**Stefan Kleinert:** Wir haben auch das Thema der Erhebung von Versorgungsdaten aus der Kooperation ausgeklammert. Die Erhebung von Versorgungsdaten bleibt auf Einrichtungen beschränkt, die in der RheumaDatenRhePort GbR organisiert sind oder Einrichtungen, die sich hier anschließen. Das Ziel der Kooperation ist die Weiterentwicklung digitaler Anwendungen.

## Wie könnte es weitergehen?

**Stefan Kleinert:** Die Kapazitäten unserer Gruppe sind derzeit durch die Entwicklung von RheCORD zur DiGA stark gebunden. Aber ab Mitte 2024 können wir uns sehr gut vorstellen, gemeinsam mit dem BDRh neue Projekte zu initiieren und dafür in die Drittmitteleinwerbung zu gehen.

**Silke Zinke:** Ich persönlich würde mir auch von der Kooperation eine Verbreiterung der Basis an digitalaffinen Kolleginnen und Kollegen bei der Weiterentwicklung von RheMIT wünschen. Diese Arbeit wurde in den letzten vier Jahren von einer sehr kleinen Gruppe geleistet. Hier ist jeder konstruktiv Mitdenkende sehr willkommen! Ich denke, wir sind hier auf einem guten Weg.

***Haben Sie vielen Dank für Gespräch!***

DIGITALE GESUNDHEITSANWENDUNGEN

# Wie entsteht eine DiGA? Was muss sie erfüllen?

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass das Smartphone unser ständiger Begleiter im Alltag ist, erscheint es nur logisch, es auch in die Therapie von Krankheiten einzubinden. Dabei sind die Erwartungen an solch eine Integration hochgesteckt.

## Apps auf Rezept!

Digitale Gesundheitsanwendungen (kurz: DiGAs) umfassen eine breite Palette von Anwendungen, die von einfachen Gesundheits-Apps bis hin zu komplexen Softwarelösungen reichen, die beispielsweise bei der Behandlung von chronischen Krankheiten eingesetzt werden können.

DiGAs können für Patienten und Ärzte gleichermaßen von Vorteil sein, da sie die Überwachung von Gesundheitszuständen erleichtern, die Diagnosestellung verbessern und die Behandlung unterstützen. Auch die Möglichkeit, medizinische Daten elektronisch zu erfassen und auszuwerten, kann dazu beitragen, die Qualität der medizinischen Versorgung zu steigern.

Ein weiterer Vorteil von DiGAs ist, dass sie eine Ergänzung zu herkömmlichen therapeutischen Ansätzen bieten und somit dazu beitragen, die Gesundheitsversorgung im Allgemeinen zu verbessern. Derzeit sind 55 DiGAs im DiGA-Verzeichnis des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gelistet, davon 24 dauerhaft und 25 zur Erprobung. Bislang wurden insgesamt 186 Anträge (146 Anträge zur vorläufigen Aufnahme zur Erprobung und 40 Anträge zur dauerhaften Aufnahme) gestellt. Die derzeit gelisteten DiGAs sowie die Anzahl der eingereichten Anträge sind auf der Seite des BfArM abrufbar (Stand 20.09.2023).

## Rechtliche Rahmenbedingungen für DiGAs

DiGAs müssen in Deutschland behördlich zugelassen werden, um auf dem Markt angeboten und von den Krankenkassen bezahlt zu werden. Für die Zulassung gelten spezifische Anforderungen, die vom BfArM festgelegt werden.

→

## Anforderungen an DiGAs

Um als DiGA in Deutschland zugelassen zu werden, müssen die digitalen Gesundheitsanwendungen eine medizinische Zweckbestimmung erfüllen und als Medizinprodukt der Klasse I oder IIa nach der Medizinprodukteverordnung (MDR) eingestuft werden. Sie müssen außerdem einen therapeutischen Nutzen für Patienten haben und zur Verbesserung der medizinischen Versorgung beitragen.

Die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von DiGAs müssen durch klinische Studien oder vergleichbare Nachweise belegt werden. Diese Nachweise müssen nach den Vorgaben der Verordnung über die Nutzenbewertung von Medizinprodukten (DVO) mithilfe von evidenzbasierten Methoden erbracht werden. Zudem müssen die Studien an einer ausreichenden Anzahl von Patienten durchgeführt werden und eine hohe Methodenqualität aufweisen.

Zu den Anforderungen gehören auch:

- **Klinische Evidenz:** Es muss nachgewiesen werden, dass die DiGA einen positiven Einfluss auf die Gesundheit der Patienten hat. Hierbei können klinische Studien oder andere Formen der Evidenzgenerierung zum Einsatz kommen.
- **Sicherheit:** DiGAs müssen den geltenden Anforderungen der Medizinprodukterichtlinie entsprechen und ein hohes Maß an Sicherheit und Datenschutz gewährleisten.
- **Nutzen:** Die DiGA muss einen relevanten Nutzen für Patienten oder das Gesundheitssystem haben.
- **Qualität:** Die Qualität der DiGA und ihrer Funktionalitäten muss sichergestellt sein.

Um diese Anforderungen zu erfüllen, muss ein umfangreiches Zulassungsverfahren durchlaufen werden, welches von einer benannten Stelle geprüft wird. Hierbei wird unter anderem auch eine Risikobewertung durchgeführt.

Es ist zu beachten, dass die Anforderungen je nach Art der DiGA unterschiedlich sein können. So sind zum Beispiel für DiGAs mit höherem Risikopotenzial wie Implantaten oder In-vitro-Diagnostika strengere Anforderungen zu erfüllen als für einfache Fitness-Apps.

## Das Zulassungsverfahren für DiGAs

Das BfArM prüft Anträge auf Zulassung von DiGAs und überprüft, ob die Anforderungen erfüllt sind. Das Verfahren ist in der Regel auf drei bis sechs Monate begrenzt, kann aber je nach Komplexität der Anwendung auch länger dauern.

Die Antragsteller müssen ein vollständiges Dossier mit allen Nachweisen über die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit ihrer DiGA einreichen. Außerdem müssen sie die Ergebnisse der klinischen Studien und einen Maßnahmenplan für die Qualitätssicherung vorlegen. Das BfArM prüft das Dossier und kann bei Bedarf weitere Informationen oder Unterlagen anfordern.

- **Reguläres Zulassungsverfahren:** Das BfArM prüft die Zulassungsanträge im Rahmen eines standardisierten Verfahrens. Die Prüfung dauert in der Regel sechs Monate.
- **Fast-Track-Verfahren:** Das BfArM prüft die Zulassungsanträge im Rahmen eines beschleunigten Verfahrens. Die Prüfung dauert in der Regel drei Monate.

## Erstellung und Entwicklung von DiGAs

Die **Erstellung** und **Entwicklung** von DiGAs erfordert ein tiefes Verständnis der Bedürfnisse und Anforderungen der Patienten sowie der medizinischen Fachkräfte. Der Prozess beginnt in der Regel mit einer Idee. Diese soll, durch umfangreiche Forschung und Tests, den Standards der DiGAs entsprechen.

Ein wichtiger Schritt bei der Erstellung von DiGAs ist die Zusammenarbeit mit Ärzten und anderen medizinischen Experten, um sicherzustellen, dass die Anwendung den Bedürfnissen und Anforderungen der Patienten entspricht. Erfolgreiche DiGAs setzen auf eine intuitive Benutzeroberfläche, die eine einfache und effektive Kommunikation zwischen Patienten und Ärzten ermöglicht.

## Entwicklung von DiGAs

Die Entwicklung von DiGAs umfasst die Arbeit an zahlreichen Komponenten, darunter Design, Softwareentwicklung, Funktionalität und Qualitätssicherung. Die DiGAs müssen eine hohe Zuverlässigkeit und Stabilität aufweisen, um eine kontinuierliche und zuverlässige Nutzung durch die Patienten zu gewährleisten.

Ein wichtiger Aspekt bei der Entwicklung von DiGAs ist die Berücksichtigung der Datenschutz- und Datensicherheitsanforderungen. Die Anwendungen müssen die Privatsphäre der

Nutzer schützen und sicherstellen, dass ihre Gesundheitsdaten sicher und vertraulich bleiben.

## Warum sind DiGAs so teuer?

Die Entwicklung von medizinischen digitalen Anwendungen ist ein komplexes und kostenintensives Unterfangen. Die Personalkosten sind dabei besonders hoch, da die Entwicklung solcher medizinischen Apps ein hohes Maß an Fachwissen und Expertise erfordert. Je talentierter die Entwickler sind, desto höher sind die Kosten für ihre Bezahlung.

Neben den Personalkosten fallen auch Kosten für die Softwareentwicklung, die Nutzung anderer Software und die Qualitätssicherung an.

Zu den Kosten für die Softwareentwicklung gehören neben den Personalkosten auch die Kosten für die Softwarelizenzen und die Werkzeuge, die für die Entwicklung benötigt sind, wie beispielsweise Cloud, Datenbanken oder Analysetools. Am Ende der Entwicklungsphase muss die Software einem umfangreichen Q&A-Prozess unterzogen werden. Dieser Prozess erfordert die Mitarbeit von Testern, welche die Software auf Fehler und Mängel überprüfen, dadurch fallen zusätzliche Kosten an.

Nach der Entwicklung müssen DiGAs regelmäßig ein Update erhalten. Allein im Hinblick auf die Sicherheit muss Software ständig aktualisiert werden, da, wenn Sicherheitslücken gefunden werden, ganze Patches erstellt und verteilt werden müssen. Diese ständige Wartung und Pflege der Apps ist natürlich auch mit Kosten verbunden *(s. Abb.)*.

Weiterhin kritisiert der GKV-Spitzenverband die hohen Kosten für eine DiGA. Der Grund hierfür kann in der Tatsache liegen, dass DiGAs sich an kleinere Zielgruppen richten und oft von weniger Anbietern hergestellt werden. Aufgrund des spezifischen Bedarfs dieser Nischenzielgruppe können diese Anbieter höhere Preise verlangen. Wie die Grafik zeigt, im vierten Quartal 2021 wurde ein Höchststand bei der Anzahl der App-Verordnungen mit 7.943 erreicht, während zugleich ein leichter Rückgang bei den durchschnittlichen Kosten pro Verordnung auf 324 € im Vergleich zum vorherigen Quartal zu verzeichnen war, in dem die Kosten noch bei 357 € lagen. Dies könnte darauf hindeuten, dass aufgrund der steigenden Popularität und vermehrten Inanspruchnahme digitaler Gesundheitsanwendungen die Kosten pro Verordnung gemindert werden können.

Zudem kann der Markt aufgrund der Nischenzielgruppe und starker Konkurrenz begrenzt sein, was dazu führt, dass Anbieter höhere Preise von ihrer begrenzten Kundenbasis verlangen müssen. Dawährend des ersten Jahres können die DiGA-Hersteller selbst den Preis für ihre Anwendung festlegen. Nach dem ersten Jahr folgte eine Preisverhandlung mit dem GKV-Spitzenverband. Und wenn hier die Parteien zu keiner Einigung kommen sollten, legt eine Schiedsstelle den endgültigen Preis fest.

Ein prägnantes Beispiel, das die Bedeutung der Finanzierung in der Entwicklung digitaler Anwendungen unterstreicht, ist die Situation der aidhere GmbH, die sich selbst als führend im Sektor der digitalen Gesundheitsanwendungen sieht. Sie hat Insolvenz angemeldet. Der Grund dafür ist eine rückwirkende Kürzung der Vergütung für ihre Adipositas-App Zanadio durch den GKV-Spitzenverband mit Wirkung zum Oktober 2021. Dies führte dazu, dass aidhere bereits erhaltene Zahlungen zurückzahlen musste, was wiederum zum Verlust von Risikokapitalgebern führte. Das Unternehmen ist nun auf der Suche nach neuen Investoren, befindet sich aber bis dahin auf dem Weg in die Insolvenz.

***Haithem Doukali, Sonja Froschauer***
*BDRh Service GmbH*

***Quellen:***
*https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/Aufgaben/DiGA-und-DiPA/DiGA/_node.html*
*https://resource-allocation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12962-022-00359-y*
*https://www.tk.de/resource/blob/2125136/dd3d3dbafcfaef0984dcf8576b1d7713/tk-diga-report-2022-data.pdf*
*https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/fokus/fokus_diga.jsp*
*https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/143574/Aidhere-DiGA-Anbieter-ist-insolvent*

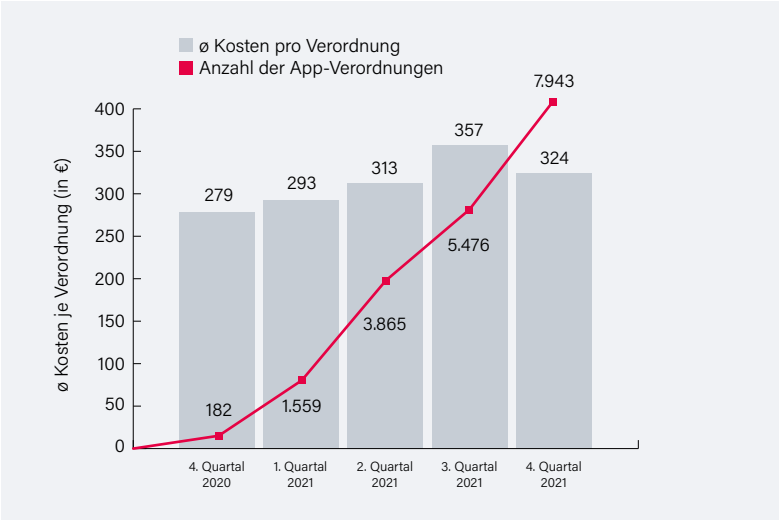



***Abb.:*** *Apps auf Rezept – Verordnungen und Kosten (Quelle: DiGA-Report 2022 der Techniker Krankenkasse)*

BERUFSVERBAND
DEUTSCHER
RHEUMATOLOGEN e.V.

# 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**

# 19. Kongress des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen

## Kongressmotto

### Rheumatologie fit für die Zukunft machen

**Sehr geehrte Damen und Herren,**
**liebe Kolleginnen und Kollegen,**
**liebe Mitglieder,**

am 26. und 27. April 2024 findet der 19. Kongress des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen e. V. (BDRh) in Berlin statt. Wie in den vergangenen Jahren greift der Kongress ein buntes Themenspektrum auf – von berufs- über versorgungspolitischen Themen bis hin zu ausgewählten medizinischen Fachthemen. Freuen Sie sich auf viele interaktive Formate. Das Programm wird insbesondere relevante Themen für den rheumatologischen Nachwuchs aufgreifen. Thematisch individuell ausgerichtete Industriesymposien ergänzen das Programm. Parallel ist eine Fortbildung für die medizinische und insbesondere rheumatologische Fachassistenz eingeplant.

Nutzen Sie die Gelegenheit, an diesen beiden Tagen in den Austausch mit dem BDRh und mit Kolleginnen und Kollegen zu gehen. Die Veranstalter sind dankbar für Ihre Anregungen und Fragen. Der Kongress sucht Lösungen auf die drängenden Fragen im Praxisalltag und will Teilnehmenden praktische Hilfen an die Hand geben. Vernetzen Sie sich mit Kolleg:innen und bringen Sie sich auf den aktuellen Stand der berufspolitischen Entwicklungen.

Übrigens: am Kongress wird eine kostenfreie Kinderbetreuung angeboten. Ärzt:innen in rheumatologischer Weiterbildung sowie junge Fachärzt:innen für Rheumatologie nehmen gratis am Kongress teil und können ein Reisestipendium beantragen.

Wir freuen uns auf Sie!

**Dr. med. Silke Zinke**
Kongresspräsidentin

**Professor Dr. med. Eugen Feist**
Kongresspräsident

## Anmeldung

Eine Anmeldung ist ab dem **15. Januar 2024** über das Kongressportal m-anage möglich. Profitieren Sie vom Frühbuchertarif und melden sich bis zum 29. Februar 2024 an! Um sich einen der begehrten 20 kostenfreien Kongresstickets zu sichern, haben Ärzt:innen in Weiterbildung sowie junge Rheumatolog:innen (mit Facharzt, bis zum vollendeten 40. Lebensjahr) ab sofort die Möglichkeit, sich unter bdrh-kongress@rheumaakademie.de vorab zu registrieren.

## Allgemeine Hinweise

### Kongresspräsident:in

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

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

### 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 30 24 04 84-80
Fax: +49 30 24 04 84-89
E-Mail: bdrh-kongress@rheumaakademie.de
Web: www.rheumaakademie.de

### Kongresstermin

Freitag, 26. April 2024 bis Samstag, 27. April 2024

### Veranstaltungsort

**Seminaris CampusHotel Berlin Dahlem**
Takustraße 39, 14195 Berlin

### Hotelzimmer

Im SeminarisCampus Hotel Berlin Dahlem ist für den Zeitraum 25. - 27 April 2024 (Donnerstag bis Samstag) ein Abrufkontingent für Sie reserviert.

# 19. Kongress des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen

## Hotel

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

**E-Mail: conference.ber61@seminaris.com**
Tel: +49 30 -55 77 97 436

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- oder 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 Euro 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.

**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 sind auf der Kongress-Website www.rheumaakademie.de/kongresse zu finden. Alle Angaben ohne Gewähr. Stand bei Drucklegung.

## 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 Möglichkeit, sich unter bdrh-kongress@rheumaakademie.de vorab für den Kongress zu registrieren und Ihren Bedarf für ein Familienzimmer anzugeben.

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 gleich ab 15. Januar 2024 (Anmeldestart) 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.

## Zertifizierung/Teilnahmebescheinigung

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

## 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.*

## Kontakt

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

Stand bei Drucklegung: 24.11.2023

# Ergebnisse einer Online-Befragung zur Struktur und Organisation rheumatologischer Praxen mit Fokus auf die Rheumatologische Fachassistenz

## Einleitung

Im Jahr 2021 wurde das Musterfortbildungscurriculum für Medizinische Fachangestellte „Rheumatologie" von der Bundesärztekammer anerkannt. Dies eröffnet neue Möglichkeiten für die Delegation von Tätigkeiten an rheumatologische Fachassistenzen (RFA) in der Versorgung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

Um die Delegationsbemühungen voranzutreiben, war es jedoch zunächst wichtig den Status quo in der ambulanten Versorgung abzubilden, um einen Überblick über wichtige Strukturparameter der rheumatologischen fachärztlichen Versorgung zu erhalten. Fragen, die sich daraus ergaben, waren z. B. die Anzahl der in den Praxen tätigen Medizinischen Fachangestellten (MFA), sowie deren Altersstruktur, Ausbildungsstand und die Kosten der Weiterbildung. Außerdem von Interesse waren die Anzahl rheumatologisch behandelter Patientinnen und Patienten pro Quartal sowie der Anteil an Neupatientinnen und -patienten pro Quartal.

Aus diesem Grund wurde in Kooperation zwischen dem Berufsverband Deutscher Rheumatologen e.V. (BDRh) sowie dem Konsortium des Innovationsfonds-Projektes DELIVER-CARE (Förderkennzeichen 01NVF18014) zwischen dem 06.10.2022 und 30.11.2022 eine Umfrage initiiert. An dem Projekt sind folgende Institutionen beteiligt: Regionales Kooperatives Rheumazentrum e. V., Leibniz Universität Hannover – Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), AOK – Die Gesundheitskasse für Niedersachsen, inav – Institut für angewandte Versorgungsforschung GmbH. Ziel der Umfrage war eine Bestandsaufnahme der Struktur und Organisation der rheumatologischen Praxen in Deutschland.

## Methode

Mittels eines Online-Fragebogens wurden rheumatologische Praxen hinsichtlich ihrer Praxisstruktur und -organisation befragt. Der Fragebogen wurde mit dem für Forschungseinrichtungen kostenlosen Tool SoSciSurvey erstellt und über den E-Mail-Verteiler des BDRh versandt. Die Distribution erfolgte über einen personalisierten Link zu einer Web-Anwendung für jede Arztpraxis. Somit konnte sichergestellt werden, dass jede Arztpraxis einmalig in der Datenerhebung vertreten war. Abgefragt wurden zunächst Charakteristika der rheumatologischen Praxen. Dies umfasste das Bundesland, in welchem die Praxis ansässig ist, den Anteil ambulant erbrachter Leistungen und die Praxisart (Einzelpraxis, Gemeinschaftspraxis, Berufsausübungsgemeinschaft/MVZ). Rückläufige Fragebögen von Institutsambulanzen und Institutionen, die Patienten nicht nahezu ausschließlich im ambulanten Setting behandeln, wurden ausgeschlossen. Um mehr über die Praxisorganisation zu erfahren wurde erhoben wie viele Rheumatologen in Vollzeit (VZ) und in Teilzeit (TZ) in der Praxis tätig waren. Diese Angaben wurden ebenfalls für die in den Praxen angestellten MFAs differenziert erhoben. Darüber hinaus wurden für MFAs auch Geschlechteranteil, Altersstruktur sowie die regelmäßige wöchentliche Arbeitszeit erhoben. Abschließend wurde ein Überblick über den Ausbildungsstand der MFAs sowie die Finanzierung der Aus- und Weiterbildung der MFAs gegeben.

## Ergebnisse

**Charakteristika der rheumatologischen Praxen**

Insgesamt liegen Ergebnisse von n=99 rheumatologischen Arztpraxen vor. Der Rücklauf des Fragebogens pro Bundesland orientiert sich relativ an der Größe der in der KV-Region tätigen Rheumatologen und wird damit als repräsentativ angenommen. Dabei waren die Praxen in n=49 Fällen (49,5 %) als Berufsausübungsgemeinschaft, in n=41 Fällen (41,4 %) als Einzelpraxis und in n=9 Fällen (9,1 %) als Praxisgemeinschaft organisiert. Die Ergebnisse sind *Tabelle 1* zu entnehmen.

Unter Bezugnahme aller Praxen mit rückläufigem Fragbogen arbeiten im Mittel 1,7 Rheumatologen in Vollzeit pro Praxis. Dabei ergibt sich eine Spanne von 0 bis 10 Vollzeitrheumatologen. Die häufigsten Ausprägungen sind n=1 (51,5 %), n=2 (24,2 %) und n=3 (13,1 %). In Teilzeit arbeitende Rheumatologen sind selten: 67,7 % der Praxen geben keine Beschäftigten in TZ an, während 17,2 % bzw. 7,1 % der Praxen einen bzw. zwei Rheumatologen in TZ beschäftigen. Im Mittel sind 0,7 Rheumatologen in TZ beschäftigt. Unter der Annahme einer regelmäßigen Arbeitszeit von 50 % für die Teilzeitkräfte ergibt sich eine durchschnittliche Anzahl von 2,0 Vollzeitäquivalenten pro Praxis über alle Praxisarten. Bei ausschließlicher Betrachtung von Berufsausübungsgemeinschaften zeigt sich im Mittel eine Anzahl von 2,9 Vollzeitäquivalenten pro Praxis.

In den n=99 Praxen sind insgesamt 559 MFAs tätig (5,6 MFAs pro Praxis), davon sind 97,5 % Frauen und die Mehrheit arbeitet in TZ (55,5 %). Unter Berücksichtigung der Vollzeitstellen (38,5 Stunden/Woche) und den exakt geleisteten Teilzeitstunden gibt sich ein Verhältnis von 2,4 MFAs pro Rheumatologe (VZÄ). Die Altersstruktur der MFAs zeigt sich als sehr heterogen: 21,5 % sind unter 30 Jahre, 25,9 % zwischen 30 und 39 Jahre, 23,4 % zwischen 40 und 49 Jahre, 22,9 % zwischen 50 und →

| | Einzelpraxis (n=41) | Praxis-gemeinschaft (n=9) | Berufsausübungs-gemeinschaft/ MVZ (n=49) | Gesamt (n=99) |
|---|---|---|---|---|
| **RHEUMATOLOGEN IN VOLLZEIT** | | | | |
| MW (SD) | **1,0 (0,2)** | **1,7 (1,0)** | **2,3 (1,9)** | **1,7 (1,5)** |
| Median (Min. - Max.) | **1 (0 - 1)** | **2 (0 - 3)** | **2 (0 - 10)** | **1 (0 - 10)** |
| **RHEUMATOLOGEN IN TEILZEIT** | | | | |
| MW (SD) | **0,1 (0,3)** | **0,4 (0,7)** | **1,3 (1,9)** | **0,7 (1,5)** |
| Median (Min. - Max.) | **0 (0 - 1)** | **0 (0 - 2)** | **1 (0 - 10)** | **0 (0- 10)** |
| **Rheumatologen (VZÄ) (MW)** | **1,0** | **1,9** | **2,9** | **2,0** |
| **MFAs pro Arzt (VZÄ) (MW)** | **2,6** | **3,4** | **2,2** | **2,4** |
| **PATIENTEN PRO QUARTAL PRO EINRICHTUNG [n (%)]** | | | | |
| 500 bis <750 | 2 (4,9) | - | - | 2 (2,0) |
| 750 bis <1.000 | 8 (19,5) | 5 (55,6) | 3 (6,1) | 16 (16,2) |
| 1.000 bis <1.250 | 11 (26,8) | - | 2 (4,0) | 13 (13,1) |
| 1.250 bis <1.500 | 15 (36,6) | 3 (33,3) | 3 (6,1) | 21 (21,2) |
| 1.500 bis <1.750 | 1 (2,4) | - | 5 (10,2) | 6 (6,1) |
| 1.750 bis <2.000 | 4 (9,8) | - | 1 (2,0) | 5 (5,1) |
| 2.000 bis <2.250 | - | - | 7 (14,3) | 7 (7,1) |
| 2.250 bis <2.500 | - | 1 (11,1) | 5 (10,2) | 6 (6,1) |
| ≥2.500 | - | - | 23 (46,9) | 23 (23,2) |
| **Patienten pro Quartal pro Arzt (VZÄ) (MW)** | **1.198** | **1.208** | **880*** | **1.090**** |
| **NEUPATIENTEN PRO QUARTAL PRO EINRICHTUNG [n (%)]** | | | | |
| <10 % | 11 (26,8) | 2 (22,2) | 13 (26,5) | 26 (26,3) |
| 10 bis <15 % | 18 (43,9) | 5 (55,6) | 18 (36,7) | 41 (41,4) |
| 15 bis <20 % | 6 (14,6) | - | 10 (20,4) | 16 (16,2) |
| 20 bis <25 % | 4 (9,8) | 2 (22,2) | 6 (12,2) | 12 (12,1) |
| 25 bis <30 % | 2 (4,9) | - | 1 (2,0) | 3 (3,0) |
| ≥30 % | - | - | 1 (2,0) | 1 (1,0) |

*MFA: Medizinische Fachangestellte, MVZ: Medizinisches Versorgungszentrum, MFA: Medizinische Fachangestellte, Max: Maximum, Min: Minimum, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, VZÄ: Vollzeitäquivalente, *Ausprägung ≥2.500 nicht enthalten, da keine sinnvolle Interpretation möglich, **bezieht sich auf n=76 Praxen, da Ausprägung ≥2.500 nicht enthalten*

***Tab. 1:*** *Charakteristika der Arztpraxen*

59 Jahre und 6,3 % über 59 Jahre. Die Anzahl Patienten pro Quartal pro Arzt beträgt in Einzelpraxen 1.198, während Ärzte in Gemeinschaftspraxen im Mittel 1.208 Patienten versorgen. In Berufsausübungsgemeinschaften/MVZ behandelt jeder Arzt pro Quartal im Durchschnitt 880 Patienten. Dabei ist zu beachten, dass Berufsausübungsgemeinschaften/MVZ mit mehr als 2.500 versorgten Patienten pro Quartal aufgrund der Angabe der Maximalausprägung von ≥2.500 ausgeschlossen wurden. Eine Angabe pro Arzt ist hier nicht sinnvoll möglich.

Der Anteil an Neupatienten pro Quartal zeigt sich weitgehend unabhängig von der Praxisart. Die häufigste Ausprägung ist bei allen Praxisarten ein Neupatientenanteil von 10 bis <15 %. Dies wurde von n=41 (41,4 %) der Praxen angegeben. Die einzelnen Ausprägungen können *Tabelle 1* entnommen werden.

**MFAs – Ausbildungsstand und Finanzierung**

In *Tabelle 2* sind die Ergebnisse zum Ausbildungsstand der beschäftigten MFAs dargestellt. Hier bezieht sich die Analyse

aufgrund einiger fehlender Angaben der Gesamtstichprobe auf eine Subgruppe von n=59 Praxen. Von den n=335 MFAs der Subgruppe verfügen 63 % mindestens über die „Weiterbildung zur Rheumatologischen Fachassistenz DGRh–BDRh", während 7,5 % darüber hinaus den Aufbaukurs für die Rheumatologische Fachassistenz „RFAplus" absolviert haben. Bei 37 % der MFAs besteht hingegen keine Zusatzqualifikation. Die Weiterbildung zur Rheumatologischen Fachassistenz DGRh–BDRh wurde dabei sehr häufig (83,9 %) erst nach Arbeitsbeginn in der Arztpraxis abgeschlossen. Die Finanzierung erfolgte jedoch zumeist nicht durch die Arztpraxis selbst, sondern durch eine externe Finanzierung (67,3 %). Von den 335 MFAs sollen nach Angaben der Praxen 130 MFAs die Finanzierung des RFAplus-Kurses erhalten. Dabei gewähren 37,9 % der Praxen ihren MFAs keinen Überstundenausgleich. Dieser wird von 62,1 % der Praxen finanziert, dann aber nicht zu 100 %, sondern durchschnittlich zu 82,1 %. Nahezu alle Befragten plädieren für regelmäßige Auffrischungskurse der MFAs, die im Durchschnitt ca. 1,5 Mal pro Jahr besucht werden sollen. Die durchschnittlich angegebene Zeit bis die MFA alle praxisrelevanten Kursinhalte eigenständig auch in der Arztpraxis erbringen kann wird von den Praxen im Mittel auf 53 Stunden geschätzt.

In den Kosten für die Fort- und Weiterbildung der MFAs sind die Positionen Teilnahmegebühr, Hotel und Reiskosten enthalten. Die Kosten für den RFA-Grundkurs belaufen sich auf 2.612 €, die des „RFAplus"-Kurses auf 2.593 €. Diese Kosten werden jedoch nicht gänzlich von den Arztpraxen, sondern häufig von Externen finanziert *(Tabellle 2)*.

| | [n (%)] |
|---|---|
| **Alle MFAs** | 335 (100,0) |
| **Weiterbildung zur Rheumatologischen Fachassistenz DGRh–BDRh** | 186 (55,5) |
| ... davon vor Arbeitsbeginn in der Arztpraxis abgeschlossen | 30 (16,1) |
| ... davon nach Arbeitsbeginn in der Arztpraxis abgeschlossen | 156 (83,9) |
| ... davon Finanzierung durch Arztpraxis | 47 (30,1) |
| ... davon Finanzierung durch Externe | 105 (67,3) |
| ... davon Finanzierung durch MFA selbst | 4 (2,6) |
| **Keine Zusatzqualifikation** | 124 (37,0) |
| **Aufbaukurs für die Rheumatologische Fachassistenz „RFAplus"** | 25 (7,5) |
| **Geplant „RFAplus"** | 122 (36,4) |

*BDRh: Berufsverband Deutscher Rheumatologen e.V., DGRh: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., MFA: Medizinische Fachangestellte*

***Tab. 2:*** *Ausbildungsstand und Finanzierung der beschäftigten MFAs*

## Fazit

Insgesamt beträgt die Anzahl an Rheumatologen pro Praxis im Mittel 2,0 Vollzeitäquivalente mit 2,4 MFAs pro Rheumatologe. In über 80 % der Praxen wird ein Anteil an Neupatienten pro Quartal zwischen <10 % und <20 % angegeben, dabei ist 10 % bis <15 % die häufigste Ausprägung. Von den MFAs verfügen 63 % mindestens über die „Weiterbildung zur Rheumatologischen Fachassistenz DGRh–BDRh", 7,5 % haben darüber hinaus den Aufbaukurs für die Rheumatologische Fachassistenz „RFAplus" absolviert. Keine Zusatzqualifikation besteht bei 37 % der MFAs. Der Bedarf an Weiterbildungsmaßnahmen, besonders für den Aufbaukurs „RFAplus", ist groß. Die Vermittlung der Kursinhalte ist für 36,4 % der MFAs angedacht.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Umsetzung des erworbenen Wissens in den Praxisalltag. Insgesamt wird die Dauer bis die RFA alle praxisrelevanten Kursinhalte eigenständig in der Arztpraxis erbringen kann im Mittel auf 53 Stunden geschätzt. Eine strukturierte Einarbeitungsphase mit Hospitationen in der eigenen Praxis oder auch im Austausch mit anderen Praxen ist empfehlenswert. Als Planungshorizont sind Hospitationen bei 15 Patientenvisiten in der ärztlichen Sprechstunde ein guter Anhaltspunkt. Eine Hilfestellung bietet auch das in Kürze erscheinende Buch: „Ärztliche Leistungen delegieren. Ein Leitfaden zur Einführung in die Rheumatologie".

Die zusätzlich entstehenden Kosten der Fortbildung von ca. 2.600 € pro RFA, laufende Weiterbildungen sowie die Zeit bis zur eigenständigen Umsetzung der erlernten Inhalte stellen für die Arztpraxen neben der Finanzierung der Arbeitgeberbruttokosten einen entscheidenden ökonomischen Faktor dar. Um die Delegation bei der Versorgung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen weiter auszubauen ist eine Abrechnungsziffer für die Leistungen der RFA im Einheitlichen Bewertungsmaßstab unabdingbar. ❍

***Autoren:***
***Sonja Froschauer[1],***
***Dr. Kirsten Hoeper[2],***
***Dr. Kristine Kreis[3],***
***Dr. Nicolas Pardey[3],***
***Dr. Dr. Thomas Ruppel[4],***
***PD Dr. Jan Zeidler[3] &***
***Dr. Silke Zinke[5]***

*1 BDRh Service GmbH, Dr.-Max-Str. 21, 82031 Grünwald | 2 Klinik für Immunologie und Rheumatologie Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover | 3 Leibniz Universität Hannover, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Otto-Brenner-Str. 7, 30159 Hannover | 4 Rechtsanwaltskanzlei Dr. jur. Dr. rer. med. Ruppel, Moislinger Allee 9d, 23558 Lübeck | 5 Rheumatologische Schwerpunktparaxis Dr. Silke Zinke, Hauptstr. 9, 13055 Berlin*

VERBANDSMITTEILUNGEN

# Neue Beitragsordnung des BDRh ab 1.1.2024

Mit großer Mehrheit hat die Mitgliederversammlung des Berufsverbands Deutscher Rheumatologen (BDRh) auf der letzten Mitgliederversammlung am 1. September 2023 eine Anpassung der Beitragsordnung beschlossen. Die neuen Beiträge treten zum 1. Januar 2024 in Kraft. Hintergrund der Änderungen ist, dass der BDRh künftig auch für Medizinstudierende, Ärztinnen und Ärzte in rheumatologischer Weiterbildung und junge Rheumatologinnen und Rheumatologen attraktiver werden möchte.

| | Alt | Neu |
|---|---|---|
| Medizinstudierende | Nicht vorgesehen | 0,- Euro<br>(Studentenstatus muss jährlich nachgewiesen werden) |
| Ärztin/Arzt in rheumatologischer Weiterbildung | 80,- Euro | 0,- Euro<br>(Weiterbildungsstatus muss jährlich nachgewiesen werden) |
| Rheumatologin/Rheumatologe, regulärer Beitrag | 390,- Euro | 390,- Euro<br>im Beitrittsjahr kostenfrei |
| Rheumatologin/Rheumatologe, reduzierter Beitrag | 190,- Euro<br>bei Einkommen unter 60.000 Euro<br>auf Antrag | 190,- Euro<br>bei Einkommen < 80.000 Euro<br>auf Antrag<br>im Beitrittsjahr kostenfrei |

Neu ist die beitragsfreie Probemitgliedschaft im Beitrittsjahr für alle Neumitglieder. Die Beitrittsunterlagen mit den neuen Regelungen sind ab Anfang 2024 auf der Webseite des BDRh zu finden.

AMBULANTE SPEZIALFACHÄRZTLICHE VERSORGUNG

# Abrechnung der evaluierten Patientenschulung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte bei der letzten jährlichen Aktualisierung der ASV-Appendizes den Ziffernkranz für die ASV Rheuma um die evaluierte Patientenschulung ergänzt. Dieser Beschluss ist im September in Kraft getreten, somit kann eine strukturierte und evaluierte Patientenschulung nun in der ASV Rheuma abgerechnet werden.

In einem ersten Schritt wird dafür auf die GOÄ zurückgegriffen. Aus unserer Sicht ist die GOÄ 20 (Beratungsgespräch in Gruppen von 4 bis 12 Teilnehmern im Rahmen der Behandlung von chronischen Krankheiten, je Teilnehmer und Sitzung [Dauer min. 50 Minuten]) dafür die zutreffende Position. Sie ist mit 6,99 EUR je Sitzung dotiert und kann mit 1,5-fachem Satz angesetzt werden.

Technisch gehen Sie bei der Abrechnung folgendermaßen vor:

- Nutzen Sie die Pseudo-GOP, die Sie in Anlage 5 der ASV-Abrechnungsvereinbarung finden (***www.kbv.de/media/sp/ASV-AV_Anlage_5.pdf***). Diese ASV-Abrechnungsvereinbarung ist gerade in Abstimmung auf Bundesebene, vorgesehen ist die Ziffer 88524 mit Gültigkeit ab dem 19.09.2023.
- Unter der Sachkostenbezeichnung (Feldkennung 5011) tragen Sie die GOÄ-Ziffer ein.
- Im Feld Sachkosten (Feldkennung 5012) fügen Sie den Eurobetrag ein, der sich ergibt (also 10,49 EUR).

In einem zweiten Schritt wird im EBM-Kapitel VII (Abschnitt 50 / 51) durch den Bewertungsausschuss eine neue EBM-Ziffer geschaffen. Dies ist in der Regel nach spätestens sechs Monaten der Fall. Ab diesem Zeitpunkt setzen Sie diese Ziffer an und rechnen nicht mehr nach GOÄ ab.

Wir werden Sie über relevante Entwicklungen auf dem Laufenden halten.

***Sonja Froschauer***
*BDRh Service GmbH*

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

RICHTUNGSWEISENDE ENTSCHEIDUNG DES EUGH

# Kostenlose erste Kopie der Patientenakte

Um seine Zahnärztin in Haftung nehmen zu können, verlangte ein Patient eine Kopie seiner Patientenakte von der behandelnden Ärztin. Die Ärztin forderte ihn auf, die Kosten für die Aushändigung der Kopie zu übernehmen. Hiermit war der Patient nicht einverstanden und zog vor Gericht. Der Bundesgerichtshof (BGH) brachte die Sache vor den Europäischen Gerichtshof (EuGH): Die Entscheidung hänge davon ab, wie bestimmte Regelungen der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) auszulegen seien. Mit seiner Entscheidung vom 26.10.2023 – C-307/22 sorgte der EuGH nun für Aufsehen: Er entschied, dass Patienten nach der DSGVO einen Anspruch darauf haben, eine kostenlose erste Kopie ihrer Patientenakte zu erhalten. Die Kosten für jede weitere Kopie dürften die Ärzte ihren Patienten in Rechnung stellen.

**Zum Hintergrund:** 2013 beschloss der Deutsche Bundestag das Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten. Mit dem Gesetz wurde das Recht auf Einsichtnahme in die Patientenakte im BGB verankert. § 630g BGB regelt seitdem, dass dem Patienten auf Verlangen unverzüglich Einsicht in die vollständige, ihn betreffende Patientenakte zu gewähren ist, soweit der Einsichtnahme nicht erhebliche therapeutische Gründe oder sonstige erhebliche Rechte Dritter entgegenstehen. Der Patient kann auch elektronische Abschriften von der Patientenakte verlangen. Er hat dem Behandelnden jedoch die entstandenen Kosten zu erstatten. Demgegenüber steht die 2018 in Kraft getretene DSGVO. Nach Art. 15 Abs. 1 und 3 DSGVO kann eine betroffene Person eine Kopie der personenbezogenen Daten, die Gegenstand der Verarbeitung sind, verlangen. Diese Kopie muss der Verantwortliche unentgeltlich zur Verfügung stellen, Art. 12 Abs. 5, S. 1 DSGVO.

Da in der Patientenakte personenbezogene Fragen enthalten sind, stellt sich die Frage, ob eine Kopie dieser Daten die ganze Patientenakte umfasst und wer die Kosten einer solchen Kopie tragen muss. Vor dem Hintergrund der sich widersprechenden Regelungen des § 630g BGB sowie Art. 15 Abs. 3 DSGVO legte der BGH dem EuGH diese beiden Fragen vor. Außerdem wollte er wissen ob der Verantwortliche Kopien auch dann herausgeben muss, wenn der Betroffene legitime, aber datenschutzfremde Motive verfolgt.

**Entscheidung des EuGH:** Der EuGH hat in seinem Urteil nun festgestellt, dass Patienten nach der DSGVO ein Recht auf eine erste Kopie zusteht, ohne dass ihnen hierdurch Kosten entstehen und ohne, dass sie ihren Antrag begründen müssen.

Die Frage, ob eine Kopie der Daten, die Gegenstand der Verarbeitung sind, die ganze Patientenakte umfasse, hat der EuGH bereits im Mai 2023 entschieden. Kopien sind im Wesentlichen so herauszugeben, wie sie beim Verantwortlichen vorliegen („originalgetreue Reproduktion", Rs. C-487/21). Jetzt hat der EuGH erneut klargestellt: eine Kopie der in der Patientenakte verarbeiteten Daten erstreckt sich grundsätzlich auf die gesamte Patientenakte, um eine Überprüfung der Richtigkeit und Vollständigkeit der Daten zu ermöglichen und die Verständlichkeit der Daten zu gewährleisten, wie beispielsweise Diagnosen, Untersuchungsergebnisse, Befunde der behandelnden Ärzte und Angaben zu an ihr vorgenommenen Behandlungen oder Eingriffen. Da Anfragen nach Art. 15 DSGVO grundsätzlich nicht begründet werden müssen, kommt es auf datenschutzfremde Gründe auch nicht an. Die nationalstaatliche Regelung des § 630g BGB kann den Anspruch auf Herausgabe von Kopien insoweit einschränken, um Rechte und Freiheiten Dritter zu schützen. Nicht ausreichend ist der Schutz wirtschaftlicher Interessen. Damit stellt sich die Frage, ob § 630g BGB tatsächlich (nur) dem Schutz wirtschaftlicher Interessen dient.

*RA Christian Koller*

## Empfehlung

Davon ist jedoch nicht auszugehen. Vielmehr ist § 630g BGB Ausdruck des Selbstbestimmungsrecht des Patienten. Es ist deshalb davon auszugehen, dass der BGH die Kostenfreiheit bejahen wird. Damit ist jedem Arzt zu empfehlen, die erste Herausgabe von Kopien der Patientenakte dem Patienten nicht in Rechnung zu stellen.

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

COVID-19 UND RHEUMATOLOGIE

# Vierte Impfung auch unter DMARD-Therapie wirksam

Bei Patienten mit systemischen autoimmunen Rheumaerkrankungen (SARD) auf einer DMARD-Therapie ist – insbesondere bei bestimmten DMARDs wie Rituximab - mit einem abgeschwächten Ansprechen auf COVID-19-Impfstoffe zu rechnen. In dieser Population wird nach der initialen mRNA-Impfserie mit drei Dosen eine vierte Booster-Dosis empfohlen. Da deren Effektivität bei SARD-Patienten auf DMARDs aber bislang noch nicht gut etabliert war, untersuchten jetzt Zachary S. Wallace, Boston (USA), und Kollegen die Wirksamkeit einer gegenüber keiner vierten mRNA-Vakzine in einem solchen Kollektiv im Rahmen einer emulierten Zielpunktstudie.

Als Basis dienten Beobachtungsdaten des Mass General Brigham-Gesundheitssystems. 4.305 SARD-Patienten auf DMARDs qualifizierten sich zwischen dem 16. Januar und 11. Juni 2022 für eine vierte Dosis der BNT162b2- oder mRNA-1273-Vakzine, 3.126 erhielten diese, 1.179 nicht – die Studie (mittleres Follow-up 135 bzw. 65 Tage) war in 1-Wochen-Intervalle unterteilt, um kurzfristige Änderungen zu berücksichtigen. Nach einem auf Überlappungen gewichteten Propensity-Scoring (PS) in beiden Gruppen waren 72,7 % der 2.563 Teilnehmer Frauen, 54,3 % hatten rheumatoide Arthritis, am häufigsten wurden csDMARDs (58,1 %) oder bDMARDs (39,3 %) eingesetzt. Primärer Endpunkt war eine SARS-CoV-2-Infektion, sekundärer Endpunkt eine schwere SARS-CoV-2-Infektion (Hospitalisierung oder Tod innerhalb von –3 bis +14 Tagen vor/nach einem positiven Test). Die Effektivität der vierten Impfdosis wurde anhand zeitstratifizierter, Overlap-PS-gewichteter Cox-Regressionsmodelle erfasst.

Im Ergebnis war das Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit einer vierten mRNA-Impfdosis geringer (Hazard Ratio, HR 0,59; 95% KI 0,47,0·74), noch deutlicher war die Differenz im Hinblick auf schwere Infektionsverläufe (HR 0,35; 95% KI 0,14–0,85). Aus dieser während der Omikron-Ära durchgeführten Studie lässt sich somit klar schließen, dass Booster-Impfungen in dieser vulnerablen Population gut wirksam sind und SARD-Patienten unbedingt zur Auffrischung ihres COVID-19-Impfschutzes ermutigt werden sollten. ❍

**Quelle:** *Lancet Rheumatol 2023; doi: 10.1016/S2665-9913(23)00272-2*

# Paxlovid könnte Wirksamkeit noch behalten

Während die meisten Antikörperpräparate seit dem Auftauchen der Omikron-Varianten ihre Wirksamkeit eingebüßt haben, könnten laut Danyu Lin, Durham (USA), und Kollegen die beiden Virustatika Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) und Molnupiravir (Lagevrio; in Europa anders als Paxlovid nicht zugelassen) wirksam bleiben, falls XBB/XBB.1.5 oder ähnliche Varianten wie EG.5/EG.5.1 weiter das SARS-CoV-2-Infektionsgeschehen dominieren sollten. Zu beachten ist unter Paxlovid aber ein gar nicht so seltenes Rebound-Phänomen, schreiben US-amerikanische Experten um Mark Siedner, Boston.

Auf Basis von elektronischen Krankenakten eines US-Klinikverbunds wurden ab April 2022 die Zahl der Todesfälle recherchiert. Da beide Medikamente, die in den ersten 5 Tagen nach Symptombeginn initiiert werden sollen, nur bei mittelschweren Erkrankungen eingesetzt wurden, war die Mortalität gering. In den ersten 90 Tagen nach der Diagnose starben 30 von 22.594 mit Paxlovid behandelte Patienten und 27 von 5.311, die Molnupiravir erhalten hatten. In einer Vergleichsgruppe ohne Behandlung gab es unter 40.962 Patienten 588 Todesfälle. Daraus ergibt sich für Paxlovid eine adjustierte Hazard Ratio (HR) von 0,16 (95% KI 0,11-0,23) und für Molnupiravir von 0,23 (95% KI 0,16-0,34). Die adjustierten HRs für eine Hospitalisierung oder Tod betrugen 0,63 (95% KI 0,59-0,68) für Paxlovid und 0,59 (95% KI 0,53-0,66) für Molnupiravir.

Beide Virustatika erwiesen sich demnach in der letzten SARS-CoV-2-Welle als wirksam. In dieser Zeit hatte sich Omikron von BA.2 zu BA.4/BA.5, dann zu BQ.1/BQ.1.1 und schließlich zu XBB/XBB.1.5. entwickelt. Sofern keine weiteren relevanten Veränderungen auftreten, könnten beide Virustatika auch in diesem Winter noch wirksam bleiben. Für rheumatologische Risikopatienten auf einer immunsuppressiven Therapie wäre im Fall der Fälle der mögliche Rückgriff auf Paxlovid eine gute Nachricht. (1) In puncto Paxlovid ist allerdings zu beachten, dass es in einer vergleichenden Beobachtungsstudie (n=72 vs. 55 Kontrollen) häufiger zu einem virologischen Rebound kam (20,8 vs. 1,8 %; p<0,0001), der in 50 % der Fälle keine Symptome verursachte – mit Paxlovid behandelte Patienten sollten daher auf ein potenziell längeres Übertragungsrisiko hingewiesen werden. (2) ❍

**Quellen:**

1 *JAMA Netw Open 2023; 6(9): e2335077*

2 *Ann Intern Med 2023: doi: 10.7326/M23-1756*

BILDGEBENDE DIAGNOSTIK

# Wenn der Daumen sich verformt: 90-90-Deformität (Z-Daumendeformität)

**ANAMNESE:** Die 73-jährige Patientin stellte sich zur rheumatologischen Abklärung vor. Sie berichtet über in den letzten 5 Jahren zunehmende Schmerzen und Verformungen einzelner Fingergelenke sowie in der Funktion deutlich eingeschränkte Daumen bds. mit zunehmender Fehlstellung. Keine Morgensteifigkeit. Familienanamnese negativ für rheumatische Grunderkrankung. Seit mehr als 20 Jahren bekannte und medikamentös behandelte Osteoporose, 1999 Wirbelkörperfrakturen.

Abb. 1

Abb. 2

**RÖNTGEN:** ***Abb. 1:*** *Hände bds. dorsovolar: 90-90-Deformität (Z-Daumendeformität) Übersicht – als Nebenbefunde Rhiz- und STT-Arthrose sowie beginnende Heberdenarthrose.* ***Abb. 2:*** *Hände bds. dvorsovolar: 90-90-Deformität (Z-Daumendeformität) (Ausschnitt)*

**KLINISCHER BEFUND:** 168 cm, 60 kg. Gelenkstatus: Z-Daumen bds. Rechtes Sprunggelenk geschwollen, ansonsten keine synovitischen Schwellungen. Hallux valgus bds. Hammerzehen.

**LABOR:** Hb 12,4 g/dl, CRP <5 mg/l., BKS 10/h, Leukozyten 7.300/µl, ANA 1:100.

**BILDGEBENDE DIAGNOSTIK: RÖNTGEN (S. U.)**

## DIAGNOSE: 90-90-Deformität (Z-Daumendeformität)

Bei der 90-90-Deformität handelt es sich um eine Fehlstellung/Deformierung des Daumens, die im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis oder aber auch im Rahmen degenerativer Gelenkerkrankungen (Fingerpolyarthrose) auftreten kann. Sie ist meist beidseitig.

Die 90-90-Deformität kann als eine Unterart der Schwanenhalsdeformität angesehen werden. Die Schwanenhalsdeformität betrifft dreigliedrige Finger, die 90-90-Deformität dagegen den zweigliedrigen Daumen. Das Daumengrundgelenk ist dabei um etwa 90° gebeugt, das Daumenendgelenk jedoch überstreckt, sodass sich die charakteristische Form ergibt. Ursächlich hierfür sind Gelenkveränderungen und insbesondere Schäden am Kapsel-Bandapparat im Bereich des Daumengrund- und -sattelgelenks.

**BEWERTUNG:** Sinnvoll ist eine frühzeitige und ausreichende Behandlung der Grunderkrankung (bei z. B. rheumatoider Arthritis). Zum Funktionserhalt und zur Funktionsverbesserung können Ergotherapie sowie gegebenenfalls Orthesen und Schienen beitragen.

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

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

DACHVERBAND OSTEOLOGIE

# Neue Leitlinie Osteoporose 2023 vorgestellt

Die Osteoporose zählt zu den häufigsten Begleiterscheinungen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen (ERE). Sowohl das Entzündungsgeschehen selbst als auch der durch die rheumatischen Beschwerden verursachte Bewegungsmangel können Osteoporose fördern. Ein bedeutender Risikofaktor kann zudem die Einnahme von Glukokortikoiden (GK) sein. In der Osteoporose-Leitlinie des Dachverbands Osteologie (DVO) werden diese Besonderheiten nun deutlich stärker berücksichtigt. Die Leitlinie fasst die aktuelle Evidenz zu Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose zusammen und wurde im Vergleich zur zuvor gültigen Fassung von 2017 völlig neu überarbeitet. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) begrüßt die Neufassung, an der sie mitgearbeitet hat.

Aufgrund der umfangreichen Überarbeitung der S3-Leitlinie – die Langfassung umfasst inklusive Literatur immerhin 420 Seiten – empfiehlt sich eine gründliche Lektüre. Alles in Allem wurden unter der Koordination von Dr. Friederike Thomasius, Frankfurt/M., zugleich Vorsitzende der DVO-Leitlinienkommission, 100 Empfehlungen für postmenopausale Frauen und Männer ab dem 50. Lebensjahr ausgesprochen, 79 hiervon auf Evidenzbasis.

## Überarbeiteter Algorithmus zur Berechnung des individuellen Frakturrisikos

Typische Frakturen, die auf osteoporotische Veränderungen der Knochenmasse zurückgehen, sind der Oberschenkelhalsbruch und das Einbrechen von Wirbelkörpern. Beide Ereignisse betreffen besonders Frauen nach der Menopause, und beide sind im Zehnjahreszeitraum zwischen 2009 und 2019 deutlich häufiger geworden. Den aktualisierten Angaben in der Leitlinie zufolge erleiden jedes Jahr knapp 50 von 100.000 Frauen zwischen 50 und 59 Jahren Frakturen des Oberschenkels. Mit jeder Lebensdekade steigt die Inzidenz deutlich an – bis hin zu rund 4.400 von 100.000 bei den Über-90-Jährigen. Dabei ist das Frakturrisiko jedoch individuell äußerst unterschiedlich und nicht nur vom Alter abhängig.

Eine der wichtigsten Neuerungen in der Leitlinie betrifft den Algorithmus, nach dem das individuelle Frakturrisiko berechnet wird, kommentiert Prof. Dr. Peter M. Kern, Fulda, in einer Pressemitteilung der DGRh. Der Algorithmus wurde auf 101 evidenzbasierte Risikofaktoren erweitert und berücksichtige nun auch ERE wie rheumatoide Arthritis (RA), systemischen Lupus erythematodes (SLE) und Spondyloarthritiden (SpA). Auch wurde die Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren komplett überarbeitet und neuen Erkenntnissen angepasst. Diese umfassende Aufarbeitung der Risikofaktoren ist gleichzeitig Grundlage für die Entwicklung eines Risikorechners für das vertebrale und Schenkelhalsfrakturrisiko. Neu aufgenommene Risikofaktoren für insgesamt 33 priorisierte Risikofaktoren, die auch in den Risikorechner eingehen, sind Humerus- und Beckenfrakturen, chronische Hyponatriämie, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Multiple Sklerose und ein Timed up and Go-Test >12 Sek. Neue, aber nicht in der Risikokalkulation des Risikorechners berücksichtigte Risikofaktoren, die hier als Risikoindikatoren bezeichnet werden (und in der Indikationsstellung für eine Basisdiagnostik berücksichtigt werden), sind SLE, Immobilität, Frailty, HIV und bariatrische Operation. Neu ist die Beachtung von Risikofaktoren, die das imminente Frakturrisiko erhöhen: Wirbelkörper- bzw. Schenkelhalsfraktur, ≥2 Stürze in den zurückliegenden 12 Monaten, >5 mg Prednisolon für >3 Monate in den letzten 12 Monaten.

## Neue Kriterien für Basisuntersuchung und Anamnese

Eine Basisuntersuchung auf Osteoporose wird nun explizit auch dann empfohlen, wenn eine Therapie mit GK in einer Dosierung von ≥7,5 mg/Tag für einen Zeitraum von ≥3 Monaten geplant ist. Diese Diagnostik sollte nun auch Männern und Frauen vor dem 50. Lebensjahr angeboten werden, wenn sie an den oben genannten ERE leiden, betonte PD Dr. Björn Bühring, Wuppertal, der ebenfalls als DGRh-Experte an der Erarbeitung der überarbeiteten interdisziplinären Leitlinie beteiligt war. Bei rheumatologischen Patientinnen und Patienten über 70 Jahren sollte zudem jährlich nach Stürzen oder sturzbedingten Frakturen gefragt und ein Test zur Erfassung der Mobilität und des Sturzrisikos gemacht werden. In Kapitel Basisdiagnostik wird die Messung der Knochendichte am

Schenkelhals (Gesamt-Hüfte und Femurhals) beidseits empfohlen, in der radiologischen Diagnostik von Wirbelfrakturen werden adäquate bildgebende Verfahren empfohlen, zu denen auch die DXA plus VFA (vertebral fracture assessment) zählt. Die Serum-Eiweißelektrophorese wird als fester Bestandteil des Basislabors aufgenommen, die Bestimmung von CRP und BSG werden im Basislabor empfohlen.

## Medikamentöse Therapie: angepasste Empfehlungen, neue Wirkstoffe

Angepasst wurden auch die Empfehlungen dazu, ab welchem Frakturrisiko eine medikamentöse Therapie begonnen oder zumindest empfohlen werden sollte. Unter anderem wurde dabei nun stärker berücksichtigt, dass das Risiko für eine Schenkelhals- oder Wirbelkörperfraktur in den ersten Jahren nach einer bereits stattgehabten Fraktur besonders hoch ist, so Bühring. Weil auch die Einnahme von GK stärker gewichtet werde, sei es absehbar, dass gerade Rheuma-Patientinnen und -Patienten nun deutlich öfter als bisher eine medikamentöse Osteoporose-Therapie erhalten oder angeboten bekommen.

Das Frakturrisiko wird über 3 Jahre bestimmt, nicht wie bis zuletzt über 10 Jahre. Im Einzelnen wurde folgende neue Schwellenwerte als Indikation für die Einleitung einer medikamentösen Therapie definiert: ab einem Frakturrisiko von 3-5 % (innerhalb von 3 Jahren) sollte eine Therapie in Betracht gezogen werden, ab 5 % soll eine Therapie empfohlen werden und ab 10 % soll eine Therapie mit osteoanabol wirksamen Substanzen empfohlen werden.

Auch die Handreichungen dazu, wie diese Therapie gestaltet werden sollte, wurden grundlegend überarbeitet. Bei der Prophylaxe und Therapie der Osteoporose werden antiresorptive Wirkstoffe wie Bisphosphonate oder osteoanabole Substanzen eingesetzt. Hier gibt es neue Wirkstoffe, die nun berücksichtigt wurden, und auch zu den altbekannten Wirkstoffen liegt neue Evidenz vor, so Kern. Auf dieser Basis wurden differenziertere Therapieregime entwickelt, die sich stärker nach den individuellen Patientencharakteristika richten. Im Kapitel medikamentöse Therapie werden die verschiedenen Therapieformen im Sinne einer am Frakturrisiko ausgerichteten Differenzialtherapie bewertet. Romosozumab wird als zweite osteoanabole Substanz dreifach A-klassifiziert zur Frakturrisikosenkung für vertebrale, non-vertebrale und proximale Femurfrakturen aufgenommen *(Abb.)*, Teriparatid wurde aufgewertet. Neue Empfehlungen zur osteoanabolen Therapie inklusive „Osteoanabol FIRST", Kombinationstherapie, osteoprotektiven Therapie bei antihormoneller Therapie, zur Anschlusstherapie nach Beendigung einer Therapie mit reversiblem Wirkmechanismus, zur Verlaufsbeurteilung mittels DXA und Knochenumbauparametern werden ausgesprochen.

Bei Osteoporose-Patientinnen und -Patienten mit hohem Frakturrisiko unter geplanter bzw. laufender GK-Therapie mit >5 mg Prednisolon/Tag für >3 Monate sollte einer osteoanabolen Therapie mit Teriparatid gegenüber einer oralen Bisphosphonat-Therapie der Vorzug gegeben werden. Bei einem absoluten Frakturrisiko oberhalb der osteoanabolen Schwelle (ab 10 %/3 Jahre gemäß DVO-Risikorechner) soll eine osteoanabol wirksame Substanz (Teriparatid oder Romosozumab) empfohlen werden. Bei einem absoluten Frakturrisiko oberhalb der Therapieschwelle und unterhalb der osteoanabolen Schwelle (zwischen 5 und 10 %/3 Jahre) kann der Einsatz von Teriparatid oder Romosozumab erwogen werden. Für die spezifische Therapie der GK-assoziierten Osteoporose (GIOP) sollen hierzu zugelassene Präparate verwendet werden.

## Osteoporose bei jeder Rheumatherapie von Beginn an mitdenken

Aus Sicht der DGRh stellt die Aktualisierung einen großen Fortschritt für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte, sowie für ihre rheumatologischen Patienten dar. Die Leitlinie stützt sich auf ein hohes Evidenzniveau und bietet somit eine wertvolle, wissenschaftlich fundierte Entscheidungshilfe, betont DGRh-Präsident Prof. Dr. Christof Specker, Düsseldorf. Die neuen Handlungsempfehlungen ermöglichten es, den Blick wesentlich früher als bisher auf mögliche osteoporotische Veränderungen zu richten. Das Ziel muss sein, dass die Osteoporose bei jeder Rheumatherapie von Anfang an mitgedacht wird, so Specker. ❍

***Quellen:***
*Pressemitteilung der DGRh, 5. Oktober 2023*

*Dachverband Osteologie e.V. et al., S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr, https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/183-001*

| Risikoreduktion für | Wirbelkörper-frakturen | Periphere Frakturen | Proximale Femurfrakturen |
|---|---|---|---|
| Alendronat | A | A | A |
| Bazedoxifen | A | B | – |
| Denosumab | A | A | A |
| Ibandronat | A | B | – |
| Östrogene | A | A | A |
| Raloxifen | A | – | – |
| Risedronat | A | A | A |
| Romosozumab | A | A | A |
| Teriparatid | A | A | A |
| Zoledronat | A | A | A |

***Abb.:*** *Evidenzbewertung für spezifische Osteoporose-Therapien*

ENTZÜNDLICHE HANDGELENKSARTHROSE

# METHODS-Studie: Nächster Anlauf mit Methotrexat

Obgleich die Mehrzahl entsprechender Studien eher negativ ausfielen, unternahmen Flavia M. Cicuttini, Melbourne (Australien), und Kollegen einen neuen Versuch und prüften über sechs Monate hinweg die Effektivität und Sicherheit von Methotrexat (MTX) in der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie METHODS bei Patienten mit Handgelenkarthrose und Synovitis. Die Ergebnisse waren positiv, trotz hochrangiger Publikation bleiben große Zweifel.

In die Studie wurden zwischen 2017 und 2021 insgesamt 97 Teilnehmer im Alter von 40–75 Jahren mit Handgelenksarthrose (Kellgren-Lawrence-Grad ≥2 in mindestens einem Gelenk) und MRI-bestimmter Synovitis ≥ Grad 1 in kommunalen Zentren in Melbourne, Hobart, Adelaide und Perth eingeschlossen (70 % Frauen) und für sechs Monate im Verhältnis 1:1 auf orales MTX 20 mg/Woche (n=50) oder Placebo (n=47) randomisiert. Primäres Outcome war die Schmerzreduktion der betroffenen Hand nach sechs Monaten in der Intention-to-treat (ITT)-Population, die Sicherheit wurde bei allen randomisierten Patienten erfasst. Letztlich lieferten im MTX-Arm nur 42 (84 %) und im Placebo-Arm 40 (86 %) der Teilnehmer valide 6-Monats-Daten zum primären Endpunkt.

Im Ergebnis betrug die mittlere Schmerzreduktion auf der visuellen Analogskala (VAS) nach 6 Monaten -15,2 mm (±24,0) in der MTX- und -7,7 mm (±25,3) in der Placebo-Gruppe mit einer durchschnittlichen Differenz zwischen den Gruppen von -9,9 (95% KI -19,3 bis -0,6; p=0,037) und einer Effektgröße (standardisierte mittlere Differenz) von 0,45 (0,03 bis 0,87). Unerwünschte Ereignisse waren ähnlich verteilt und traten bei 31 (62 %) von 50 Patienten im MTX- und 28 (60 %) von 47 Patienten im Placebo-Arm auf.

Nach Ansicht der Autoren zeigte MTX 20 mg für 6 Monate somit einen moderaten, aber potenziell bedeutsamen Effekt auf die Reduktion der Handgelenkarthrose-assoziierten Schmerzen. Angesichts inkompletter Daten (viele Drop-outs), unklarer Diagnose (MRT-Synovitis) und diverser meist negativer Studien zu MTX bei Arthrose bleiben aber doch viele Fragezeichen. ❍

***Quelle:*** *Lancet 2023; 402(10414): 1764-1772*

FRÜHE RHEUMATOIDE ARTHRITIS

# Neues zu Methotrexat aus der NORD-STAR-Studie

In der skandinavischen NORD-STAR-Studie waren bei Patienten mit (sehr) früher rheumatoider Arthritis (RA) hohe Remissionsraten erzielt worden. Eine von Kristina Lend, Stockholm (Schweden), und Kollegen publizierte Post-hoc-Analyse rückte die Sicherheit von MTX und den Einfluss von dessen Dosierung in Kombination mit drei verschiedenen bDMARDs und einer aktiven konventionellen csDMARD-Therapie (ACT) auf die Effektivitäts-Endpunkte in den Blickpunkt.

Die Post-hoc-Analyse schloss 812 therapienaive, frühe RA-Patienten aus der NORD-STAR-Studie ein, die im Verhältnis 1:1:1:1 auf MTX in Kombination mit einer ACT, Certolizumab, Abatacept oder Tocilizumab randomisiert wurden. Die Sicherheit von MTX, die Höhe von dessen Dosierung sowie die Dosiseffekte auf eine Remission gemäß dem Clinical Disease Activity Index (CDAI) wurden nach 24-wöchiger Therapie erfasst. Im Vergleich zur ACT war die Prävalenz MTX-assoziierter Nebenwirkungen höher, wenn MTX in Kombination mit Tocilizumab gegeben wurde (Hazard Ratio, HR 1,48; 95% KI 1,20-1,84), während dies weder mit Certolizumab (HR 0,99; 95% KI 0,79-1,23) noch mit Abatacept (HR 0,93; 95% KI 0,75- 1,16) der Fall war.

Mit der ACT als Referenz war die MTX-Dosis signifikant niedriger in der Kombination mit Tocilizumab (β -4,65; 95% KI -5,83 bis -3,46, p<0,001) und Abatacept (β -1,15; 95% KI -2,27 bis -0,03, p=0,04) und numerisch in Kombination mit Certolizumab (β -1,07; 95% KI -2,21 bis 0,07, p=0,07). Reduzierte MTX-Dosierungen waren unabhängig vom Kombinationsarm nicht mit niedrigeren CDAI-Remissionsraten assoziiert.

Als Fazit kann gezogen werden, das MTX allen Kombination gut toleriert wurde, wenngleich unerwünschte Ereignisse das Erreichen der Zieldosis von 25 mg/Woche limitierten und im Vergleich zur ACT gehäuft unter Tocilizumab auftraten. Auf der anderen Seite resultierten niedrigere MTX-Dosen in keiner der Kombinationen in niedrigeren CDAI-Remissionsraten, was sich gut mit früheren Studiendaten deckt, wo in Kombination mit einem bDMARD eine MTX-Dosis von 10 mg/Woche vergleichbar gute Resultate wie Dosierungen von 20-25 mg/Woche lieferte. ❍

***Quelle:*** *Arthritis Rheumatol 2023; doi: 10.1002/art.42730*

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

# Stellenwert des Röntgens in Frühdiagnostik wohl fraglich

Gemäß den derzeitigen Empfehlungen soll bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis (RA) routinemäßig ein Röntgen von Händen und Füßen (X-HF) erfolgen, da das Vorliegen RA-assoziierter Erosionen von diagnostischem aber auch prognostischem Wert sein könnte. In einer retrospektiven Studie untersuchten nun niederländische Rheumatologen um Evy Ulijn, Nijmegen, die Prävalenz und den diagnostischen sowie prognostischen Stellenwert RA-assoziierter Erosionen im Routine-X-HF in einer großen rezenten Kohorte mit klinisch suspekter Arthritis (CSA).

In die Studie wurden von 2016-2019 insgesamt 724 Patienten mit Diagnose einer de-novo CSA und Verdacht auf RA (299 mit späterer Diagnose einer RA), Bestimmung der RF- und ACPA-Titer sowie (zu 80 % auf Basis der ACR/EULAR-Kriterien aus 2010) angefertigten Routine-X-HF eingeschlossen. Outcomes waren die Prävalenz von ≥1 RA-assoziierter/n Erosion(en), und ob die diagnostische oder prognostische Klassifikation durch die Erosivität verändert wurde. Seronegative Patienten, Patienten ohne erhöhte Akute-Phase-Reaktanten (APR) und solche mit längerer Krankheitsdauer wurden als Subgruppen analysiert. Im Ergebnis fanden sich RA-assoziierte Erosionen bei 32 Patienten (4,4 %; 95% KI 3,1-6,2 %). Erosionen veränderten nur bei zwei (0,3 %; 95% KI 0,01-1,1 %) respektive drei Patienten (0,4 %; 95% KI 0,1-1,3 %) die diagnostische bzw. prognostische Klassifizierung. Sowohl seronegative Patienten als auch solche ohne erhöhte APR hatten eine signifikant niedrigere Prävalenz von Erosionen ($\chi 2$ 9,4; p=0,002, $\chi 2$ 6,5; p=0,01). Eine längere Symptomdauer war aber nicht mit einer unterschiedlichen Prävalenz von Erosionen assoziiert ($\chi 2$ 0,4; p=0,81). Als Fazit bleibt, dass 99 % der Röntgenaufnahmen unauffällig waren (obwohl anders als in den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien schon eine Erosion in einem Gelenk als solche gewertet wurde).

Aufgrund der geringen Prävalenz von Erosionen und fehlenden diagnostischen sowie prognostischen Relevanz halten die Autoren ein routinemäßiges Röntgen von Händen und Füßen bei Patienten mit CSA (bzw. früher RA) daher für nicht zwingend erforderlich, es sei denn zur Klärung spezifischer klinischer Fragestellungen.

**Quelle:** *Arthritis Care Res 2023; doi: 10.1002/acr.25271*

# Faktoren für Röntgenprogression trotz bDMARD-Therapie

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) wird in der Regel mit bDMARDs eine effektive Prävention (weiterer) Gelenkschäden und Knochenerosionen erreicht. Jedoch kommt es in ca. 15 % der Fälle trotz guter Kontrolle der Gelenkentzündung unter bDMARDs zu einem Progress. Italienische Rheumatologen um Giovanni Adami, Verona, untersuchten in einer Studie nach mit einer radiologischen Progression unter einer neu gestarteten bDMARD-Therapie assoziierten Faktoren.

In der Studie erfolgte eine retrospektive Analyse longitudinal gesammelter Daten zu RA-Patienten, die ein bDMARD starteten. Das Vorliegen oder die Entwicklung neuer Erosionen wurde von einem erfahrenen Rheumatologen zum Zeitpunkt der Visite (zu Baseline und 12 Monate danach) erfasst. Zur Bestimmung von Prädiktoren für Erosionen kamen multivariate logistische Regressionsmodelle zur Anwendung. Die diskriminierende Kapazität für die Prädiktion einer Entwicklung neuer Erosionen wurde mittels einer Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve erfasst, die auf dem logistischen Regressionsmodell basierte. Von den insgesamt 578 in die Studie eingeschlossenen RA-Patienten mit neu gestarteter bDMARD-Therapie hatten nach dem 12-monatigen Follow-up 46 (also knapp 10 %) eine radiologische Progression mit mindestens einer neuen Erosion. Unabhängig mit dem Risiko für die Entwicklung neuer Erosionen assoziierte Faktoren waren jüngeres Alter (adjustierte Odds Ratio, aOR 0,97; p<0,001), eine hohe Krankheitsaktivität zu Baseline (aOR je Anstieg um 1 Punkt im DAS28-CRP 5,35; p<0,001), die Nicht-Behandlung mit csDMARDs (aOR 2,07; p=0,033) und das Vorliegen von Erosionen zu Baseline (aOR 7,82; p<0,001) – keine signifikante Rolle spielten Geschlecht, überraschenderweise Seropositivität (hierfür könnte ein Channeling Bias verantwortlich sein) oder das individuelle bDMARD (bei allerdings nur geringer Aussagekraft, da primär TNFα-Inhibitoren eingesetzt wurden). Es wurde zudem ein prädiktives Modell erstellt, das recht akkurat neue Erosionen voraussagt (AUC 0,846).

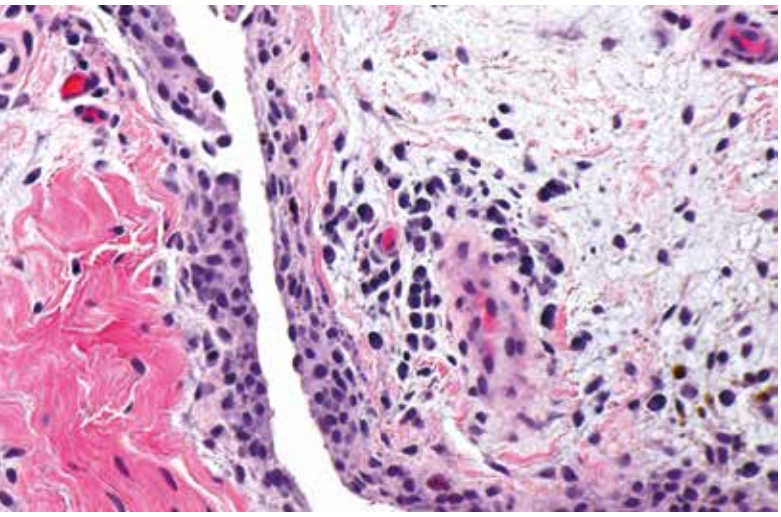
Trotz gewisser Limitationen bestätigt die Studie, dass eine erosive RA zu Baseline, höhere initiale Krankheitsaktivität, aber auch jüngeres Alter und eine bDMARD-Monotherapie mit dem sukzessiven Risiko für eine radiologische Progression verknüpft sind.

**Quelle:** *Ther Adv Musculoskelet Dis 2023; 15: 1759720X231174534*

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

# Sechs verschiedene Phänotypen bei Synovialitis identifiziert

Bei der rheumatoiden Arthritis (RA) lassen sich die entzündliche Veränderungen in der Synovia nach jüngsten Untersuchungen des Accelerating Medicines Partnership (AMP: RA/SLE)-Netzwerks mit Wissenschaftlern aus den USA und Großbritannien um Soumya Raychaudhuri, Boston, nach der Häufigkeit der einzelnen Zelltypen in sechs synoviale Phänotypen einteilen. Inwieweit sich diese hochrangig publizierte Einteilung tatsächlich in einem späteren klinischen Nutzen niederschlägt, ist derzeit noch unklar.



Mittels Einzelzell-RNA-Sequenzierung lassen sich individuelle Zelltypen bestimmen (auch die Veränderung von deren Zusammensetzung im Rahmen einer Entzündung) und können Zellatlanten einzelner Organe erstellt werden. Nach der relativen Häufigkeit der einzelnen Zellarten lassen sich Phänotypen („cell-type abundance phenotypes" CTAPs) definieren, aus denen sich womöglich neue Therapieansätze ergeben. Ein solcher krankheitsspezifischer Zellatlas wurde jetzt für die RA erstellt. Hierfür wurden Synovia-Biopsien von 70 RA- und 9 Arthrose-Patienten mit Hilfe der multimodalen Einzelzell-RNA-Sequenzierung in Kombination mit Oberflächenprotein-Daten untersucht, bei 3 Patienten wurde zeitversetzt eine zweite Biopsie durchgeführt. Insgesamt wurde die RNA von 314.000 Zellen sequenziert.

## Konkreter Therapienutzen derzeit noch fraglich

Bei der RA können demnach 6 CTAP unterschieden werden: Beim EFM-Typ überwiegen Endothelien, Fibroblasten und myeloische Zellen, beim F-Typ vor allem Fibroblasten. Der TF-Typ ist gekennzeichnet durch T-Zellen und Fibroblasten, beim TB-Typ dominieren T- und B-Zellen, beim TM-Typ T-Zellen und myeloische Zellen und beim M-Typ myeloische Zellen. Die Autoren weisen darauf hin, dass diese CTAPs mit Zytokinen, Risikogenen, Histologie und Serologie korreliert sein können, andererseits aber auch dynamisch sind und womöglich zur Prädiktion des Therapieansprechens genutzt werden könnten. So könnte die auf Basis dieser Studie vorgenommene Unterteilung dabei helfen zu erklären, warum verschiedene, an TNF, IL-6, B-Zellen oder am JAK-STAT-Signalweg ansetzenden Therapieprinzipien oder auch die T-Zell-Kostimulation bei einigen Patienten wirken, bei anderen aber nicht. Ob dies künftig tatsächlich gelingt, bleibt aber noch abzuwarten.

Jedenfalls gab es unabhängig von Raucheranamnese oder Geschlecht aber weder eine signifikante Assoziation zwischen den einzelnen Phänotypen und der Krankheitsaktivität (DAS28 mit/ohne CRP, CDAI) noch mit klinischen Faktoren (z. B. dem Gelenkstatus), HLA-DRB1-Allelen oder der Serologie. Auf der anderen Seite unterschieden sich die Titer von ACPA-Autoantikörpern zwischen den verschiedenen CTAPs ($p = 0{,}023$, Varianz 18 %). Es zeigte sich, dass die Patienten mit dem M-Typ die niedrigsten ACPA-Autoantikörper-Titer hatten, dies auch bei Restriktion der Analyse auf seropositive Teilnehmer ($p = 0{,}0047$). Für HLA-DRB1 fand sich immerhin noch eine tendenzielle Assoziation zum TB-Typ. Patienten mit EFM-Typ waren wiederum im Trend älter, länger erkrankt und sprachen häufig nicht auf TNFα-Inhibitoren an. Dass keine „klare" Korrelation zwischen den CTAPs und klinischen Charakteristika erkennbar ist, lässt darauf schließen, dass die distinkten Phänotypen eher (in verschiedenen Phasen) Treiber der Arthritis sind und weniger Marker der Krankheitsaktivität.

Dass es nicht einfach wird, die CTAPs für eine Differenzialtherapie zu nutzen, hat bereits die am B-Zell-Status ausgerichtete R4RA-Studie verdeutlicht. Eine Analyse hatte gezeigt, dass CTAPs dynamisch sind und zwei Drittel der Patienten therapieunabhängig (Rituximab oder Tocilizumab) den CTAP-Status wechselten (am häufigsten in den F-Typ). Ebenso variierte das Ansprechen signifikant mit den CTAPs mit der schlechtesten Response bei Vorliegen des F-Typs. Auch in einer weiteren Doppelstudie mit Differenzierung nach dem synovialen B-Zell-Status zeigte sich, dass ein B-Zell-reicher Subtyp nicht ein besseres Ansprechen auf Rituximab (vs. Tocilizumab und Etanercept) prädiziert. ❍

**Quelle:** *Nature 2023; 623(7987): 616-624*

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

# Personalisierte Therapieprädiktion bleibt schwierig

Für Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) mangelt es unverändert an prädiktiven Biomarkern für die Therapiewahl. Eine primär britische Studiengruppe um Costantino Pitzalis, London, veröffentlichte nun die Daten zweier offener, Biopsie-getriebener randomisierter Phase-III-Studien mit dem Vergleich des Ansprechens auf Rituximab, Etanercept und Tocilizumab bei Biologika-naiven RA-Patienten, die nach ihrem synovialen B-Zell-Status stratifiziert worden waren.

In die beiden Parallelstudien STRAP and STRAP-EU wurden an 26 Universitätszentren in Großbritannien und Europa zwischen Juni 2015 und Juli 2019 226 Biologika-naive Patienten ≥18 Jahre mit RA gemäß den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien und unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs eingeschlossen. Basierend auf einer Ultraschall-gestützten Synovialbiopsie wurden die Patienten gemäß ihrer synovialen B-Zell-Signaturen als „B-Zell-arm" oder „B-Zell-reich" (n=121 vs. n=100) klassifiziert und im Verhältnis 1:1:1 auf i.v. Rituximab (1.000 mg zu Woche 0 und 2; n=79), s.c. Tocilizumab (162 mg/Woche; n=74) oder s.c. Etanercept (50 mg/Woche; n=73) randomisiert. 168 (75 %) der Patienten der ITT-Population waren Frauen. Primärer Endpunkt war das ACR20-Ansprechen zu Woche 16 in der B-Zell-armen ITT-Population (alle randomisierten Patienten beider Studien gepoolt) mit dem gruppierten Vergleich von Etanercept und Tocilizumab versus Rituximab (für letzteres wurde ein schlechteres Ansprechen erwartet).

In der B-Zell-armen Gruppe zeigte sich zu Woche 16 kein signifikanter Unterschied zwischen Etanercept/Tocilizumab (gruppiert) und Rituximab im ACR20-Ansprechen (60 vs. 59 %; Odds Ratio, OR 1,02 [95% KI 0,47-2,17]; p=0,97). Deutlicher waren die Unterschiede im ACR50- und 70-Ansprechen (46 vs. 27 % bzw. 23 vs. 14 %). In der B-Zelll-reichen Population zeigten sich ähnliche Trends sowie eine geringere radiologische Progression unter Etancercept/Tocilizumab. Unerwünschte Ereignisse, auch schwere, die bei je 6 % der Patienten auf Rituximab und Etanercept sowie 4 % unter Tocilizumab, auftraten, waren ähnlich verteilt (p=0,53). In dieser RA-Population erlaubte die dichotome Klassifizierung in B-Zell-arm vs. -reich somit keine Prädiktion des Therapieansprechens auf Rituximab, beide Zytokin-Inhibitoren wiesen Vorteile auf. ❍

***Quelle:*** *Lancet Rheumatol 2023; 5(11): e648-e659*

# HLA-DRB1-Allel als Prädiktor für das Therapieansprechen?

Bei den HLA-DRB1 „Shared Epitope"-Risikoallelen handelt es sich um den stärksten genetischen Risikofaktor für RA und zugleich potenziellen Biomarker für das Therapieansprechen auf unterschiedliche bDMARDs. Japanische Experten um Mariko Inoue and Yasuo Nagafuchi, Tokio, untersuchten kürzlich in einer Studie die Assoziation zwischen dem Therapieansprechen und individuellen HLA-DRB1-Allelen bei mit unterschiedlichen bDMARDs behandelten RA-Patienten.

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 106 Patienten mit aktiver RA, die entweder eine Therapie mit dem selektiven T-Zell-Kostimulationsmodulator Abatacept, Interleukin (IL)-6-Rezeptorinhibitor Tocilizumab oder einem TNFα-Inhibitor als First-line-bDMARD starteten. Untersucht wurde die Beziehung zwischen der Verbesserung des Simplified Disease Activity Index (SDAI) nach 3 Monaten und dem Tragen von HLA-DRB1-Allelen.

Aus den Ergebnissen der univariaten Analyse geht hervor, dass das HLA-DRB1*04:05-Allel, ein Shared Epitope-Allel, ausschließlich nach Anwendung von Abatacept mit einer signifikant größeren Verbesserung des SDAI-Ansprechens assoziiert war – so betrug die Verbesserung 28,5 % bei Patienten ohne diesem Allel gegenüber 59,8 % bei solchen mit dem Allel (β=0,46; p=0,0039). Es fanden sich keine signifikanten Assoziationen im Hinblick auf die anderen eingesetzten bDMARDs. Sowohl multiple multivariate lineare Regressionsanalysen (β=0,48; p=0,0052) als auch eine kausale Mediationsanalyse bestätigten, dass das HLA-DRB1*04:05-Allel unabhängig mit dem Therapieansprechen auf Abatacept assoziiert war, also auch ungeachtet des Anti-CCP-Antikörpertiters (β=0,03; p=0,84).

Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass zumindest bei RA-Patienten, die ihre erste bDMARD-Therapie erhalten, das Tragen des HLA-DRB1*04:05-Allels mit einer größeren SDAI-Verbesserung spezifisch unter einer Behandlung mit Abatacept assoziiert war. Somit könnten dieses HLA-Risikoallel das Potenzial haben, als genomischer Biomarker für die Prädiktion des Therapieansprechens auf Abatacept zu fungieren. Angesichts der aber relativ geringen Gruppengröße wäre eine Replikation dieser Daten doch wünschenswert. ❍

***Quelle:*** *Sci Rep 2023; 13(1): 15250*

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

# RABBIT-Register: Kardiovaskuläre Risiken im Vergleich

Im Gegensatz zur ORAL Surveillance-Studie, die auf ein unter dem Januskinase-Inhibitor (JAKi) Tofacitinib versus TNFα-Inhibitoren (TNFi) erhöhtes Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) bei RA-Patienten hinweist, bestätigten sich solche Assoziationen in diversen Real-World-Studien bislang nicht. Auch eine von Yvette Meissner, Berlin, und Kollegen publizierte Analyse des deutschen RABBIT-Registers mit dem Vergleich von JAKi, TNFi, anderen bDMARDs und csDMARDs zeigte kein solches Signal, auch nicht bei Hochrisikopatienten für MACE.

In der deutschen Kohortenstudie wurden zwischen Januar 2017 und April 2022 begonnene DMARD-Therapieepisoden analysiert. Ermittelt wurden die Inzidenzraten (IRs) pro 100 Patientenjahre (PJ) für alle Patienten als auch solche – analog zu ORAL Surveillance – mit erhöhtem kardiovaskulären (CV) Risiko (Alter ≥50 Jahre und ≥1 CV-Risikofaktor). Das MACE-Risiko wurde mit IPTW-adjustierten Andersen-Gill-Modellen geschätzt.

Insgesamt kam es bei 7.988 eingeschlossenen RA-Patienten, darunter 4.729 mit erhöhtem CV-Risiko, zu 154 MACE während 14.203 Behandlungsepisoden (21.218 PJ). Die IRs betrugen 0,68 (95% KI 0-47-0,95), 0,62 (95% KI 0,45-0,83), 0,76 (95% KI 0,53-1,06) und 0,95 (95% KI 0,68-1,29) für JAKi, TNFi, andere bDMARDs und csDMARDs. Höhere IRs wurden bei CV-Risikopatienten unter JAKi, TNFi, bDMARDs und csDMARDs ausgemacht: 0,92 (95% KI 0,62-1,33), 1,03 (95% KI 0,74-1,40), 1,17 (95% KI 0,80-1,65) und 1,48 (95% KI 1,05-2,01). Die adjustierten Hazard Ratios (HRs) für den Vergleich von JAKi, bDMARDs und csDMARDs mit TNFi beliefen sich auf 0,89 (95% KI 0,52-1,52), 0,76 (95% KI 0,45-1,27) und 1,36 (95% KI 0,85-2,19) bei allen und 0,74 (95% KI 0,41-1,31), 0,75 (95% KI 0,45-1,27) und 1,21 (95% KI 0,74-1,98) bei CV-Risikopatienten.

Die HRs waren nicht erhöht bei Patienten ≥65 Jahre, mit CV-Anamnese oder Rauchern, und auch nicht, wenn csDMARDs statt TNFi als Referenz angelegt wurden. Die IRs für Baricitinib, Tofacitinib und Upadacitinib waren 0,49 (95% KI 0,25-0,85), 0,98 (95% KI 0,58-1,55) und 0,53 (95% KI 0,15-1,36).

Somit zeigte sich auch im RABBIT-Register kein erhöhtes MACE-Risiko für JAKi, bei sich aber individuell unterscheidenden nicht-adjustierten Inzidenzraten. ❍

***Quelle:*** *RMD Open 2023; 9(4): e003489*

# Neues zur Herpes Zoster-Impfung unter JAK-Inhibitoren

Mit Januskinase (JAK)-Inhibitoren behandelte Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) weisen ein 3-5-fach erhöhtes Risiko für Herpes Zoster (HZ) auf. Eine schwedische Gruppe um Hanna Källmark, Lund/Malmö, untersuchte nun in einer monozentrischen Studie die serologische Immunität und Sicherheit des Shingrix-Totimpfstoffs bei RA-Patienten auf JAK-Inhibitoren, worüber bislang nur relativ wenig bekannt war.

In der Studie an der rheumatologischen Abteilung des Skåne-Universitätshospitals erhielten 82 mit JAK-Inhibitoren behandelte RA-Patienten und 51 gesunde Kontrollen zwei Dosen der Shingrix-Vakzine. Die impfspezifische Antikörperantwort wurde indirekt via ELISA bestimmt und die Antikörperspiegel nach der Impfung zwischen Patienten und Kontrollen mithilfe einer Kovarianz-Analyse verglichen. Nach potenziellen Prädiktoren für das Impfansprechen wurde mittels multivariater linearer Regressionsanalysen gefahndet. Zudem wurden von Patienten berichtete unerwünschte Ereignisse (UEs) und die RA-Krankheitsaktivität analysiert.

Nach der Vakzinierung stiegen die impfspezifischen Antikörperspiegel sowohl bei den RA-Patienten als auch Kontrollen signifikant an ($p<0{,}0001$). 80,5 % der RA-Patienten und 98,0 % der Kontrollen erreichten dabei einen ≥4-fachen Anstieg der Antikörperspiegel. Dennoch bleibt festzuhalten, dass die Post-Vakzinierungs-Antikörperlevel bei den RA-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen signifikant geringer ausfielen (Ratio 0,44; 95% KI 0,31-0,63) und wiederum signifikant geringer waren unter einer JAK-Inhibitor/Methotrexat-Kombination gegenüber einer JAK-Inhibitor-Monotherapie (Ratio 0,43; 95% KI 0,24-0,79). UEs waren zwar häufig, aber meistens nur mild bis moderat. Ein RA-Patient entwickelte einen HZ und bei sechs Patienten (6,5 %) kam es nach der Impfung zu einer erhöhten RA-Krankheitsaktivität.

Im Ergebnis bot der Shingrix-Impfstoff bei den meisten Patienten auf JAK-Hemmern eine serologische Immunogenität bei akzeptablem Sicherheitsprofil – die entsprechenden Empfehlungen für die Shingrix-Impfung speziell in dieser vulnerablen Population klar unterstützend. ❍

***Quelle:*** *Rheumatology 2023; doi: 10.1093/rheumatology/kead552*

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

# Orale Kontrazeptiva protektiv, HRT eher negativ?

Orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien (HRT) enthalten exogene Sexualhormone – obwohl weltweit von Millionen Frauen genutzt, werden deren Effekte auf die Entwicklung einer rheumatoiden Arthritis (RA) weiterhin kontrovers diskutiert. Die aktuell vorliegende Literatur weist auf gegensätzliche Effekte im Hinblick auf das Risiko für eine RA hin. Schwedische Experten um Fatemeh Hadizadeh, Uppsala, untersuchten jetzt in einer prospektiven Kohortenstudie die Effekte exogener Hormone auf die Entwicklung einer RA bei Frauen sowohl in der reproduktiven Lebensphase als auch später im Leben.

Die Assoziation sowohl zwischen oralen Kontrazeptiva und RA als auch zwischen einer HRT und Late-Onset RA (LORA), wurde mi Hilfe von zeitabhängigen Cox-Regressionsmodelle in weißen britischen Frauen aus der UK Biobank (n=236.602 bzw. n=102.466) untersucht und in Frauen aus allen ethnischen Gruppen repliziert. Als Ergebnis stellte sich heraus, dass orale Kontrazeptiva mit einem verringerten Risiko für RA assoziiert waren, und zwar sowohl bei Anwendung jemals im Leben (Hazard Ratio, HR 0,89; 95% KI 0,82-0,96), als auch bei derzeitigen Anwenderinnen (HR 0,81; 95% KI 0,73–0,91) sowie früheren Anwenderinnen (HR 0,92; 95% KI 0,84-1,00) – jeweils gegenüber Frauen, die niemals orale Kontrazeptiva eingenommen hatten. Im Gegensatz dazu war eine HRT gegenüber der Nicht-Anwendung mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer LORA assoziiert. Dies galt sowohl für Frauen, die jemals eine HRT durchführten (HR 1,16; 95% KI 1,06–1,26) als auch für frühere Anwenderinnen einer HRT (HR 1,13; 95% KI 1,03-1,24).

Auch wenn die Effekte insgesamt eher moderat erscheinen und die Limitationen solcher Studien zu beachten sind, erhärtet sich doch der Verdacht, dass orale Kontrazeptiva im Hinblick auf die Entwicklung einer RA eher protektiv wirken, während die HRT womöglich das Risiko für eine LORA (leicht) erhöhen könnte. Auf jeden Fall liefert die Studie neue Einblicke in die potenziell inversen Effekte unterschiedlicher Sexualhormone auf das Risiko für RA. ❍

***Quelle:*** *Rheumatology 2023; doi: 10.1093/rheumatology/kead513*

# Positive Effekte von Yoga in neuer Studie bestätigt

Dass das auf der Ganzheitlichkeit von Körper, Geist und Seele basierende Yoga bei RA-Patienten positive Effekte entfalten kann, ist nicht neu. Indische Experten um Rima Dada, New Delhi, publizierten nunmehr hochrangig die Ergebnisse einer neuen randomisierten, kontrollierten Studie, die ergab, dass Yoga bei RA die Krankheitsaktivität reduziert, Entzündungsbiomarker normalisiert und die Homöostase der Th17/Treg-Zellen aufrechterhält.

Bei RA besteht eine Dysbalance zwischen Th17-Zellen, die proinflammatorische Zytokine induzieren, und Treg-Zellen, die die Aktivität von Th17-Zellen hemmen und Produktion antiinflammatorischer Zytokine fördern. Ferner zeigen T-Zellen Anzeichen zellulärer Alterung und akkumulieren DNA-Schäden, was zu Mutationen und epigenetischen Veränderungen führen kann.

In der Studie wurde jetzt bei 64 mit DMARDs behandelten Patienten mit aktiver RA (mittlerer DAS28-ESR 4,6) untersucht, wie sich ein 8-wöchiges Yoga-Training auf Krankheitsschwere, Entzündung und T-Zell-Subtypen auswirkt. Im Verhältnis 1:1 erfolgte eine Randomisierung auf Yoga oder kein Yoga. Zu Baseline und nach 8 Wochen wurden der DAS28-ESR, T-Zell-Subtypen (Th17-/Treg-Zellen), Biomarker der T-Zell-Alterung, pro- (IL-6, IL-17) und antiinflammatorische Marker (TGF-β, IL-10), epigenetische Veränderungen (5-Methylcytosin, 5-Hydroxymethylcytosin und HDAC1) und Genexpressionsmuster (RORγt, FoxP3, IL-17, IL-6, TGF-β, CXCL2, CXCR2 und JUN) erfasst.

Im Ergebnis sank nach 8 Wochen der DAS28-ESR in der Yoga-Gruppe moderat, aber signifikant von 4,7 auf 3,8, nicht aber im Kontrollarm (von 4,5 auf 4,3; p=0,008). Die Th17-Zellen und gealterten T-Zell-Subtypen nahmen ab, die Treg-Zellen stiegen signifikant an. Weiterhin zeigten sich im Yoga-Arm Verbesserungen in epigenetischen und entzündlichen Markern, eine Herunterregulierung der Transkripte für RORγt, IL-17, IL-6, CXCL2, CXCR2 und Hochregulierung von FoxP3 und TGF-β.

Die Ergebnisse deuten in ihrer Gesamtheit darauf hin, dass Yoga bei RA das Immunsystem tatsächlich positiv beeinflussen kann. Somit gelangen die Autoren zu dem Schluss, dass sich Yoga jenseits der Standardversorgung mit csDMARDs, Biologika oder Januskinase-Inhibitoren gut als adjuvante Therapie bei RA eignet. ❍

***Quelle:*** *Sci Rep 2023; 13(1): 14924*

AXIALE SPONDYLOARTHRITIS

# Positive 1-Jahres-Daten zu Bimekizumab und Upadacitinib vorgestellt

Bei der axialen Spondyloarthritis (axSpA) hat sich in den vergangenen Jahren jenseits der TNFα- und Interleukin (IL)-17A-Inhibitoren das Therapiespektrum erweitert. So kam die Januskinase (JAK)-Inhibition mit Tofacitinib bei röntgenologischer (r-)axSpA sowie Upadacitinib im gesamten axSpA-Spektrum hinzu und zuletzt mit Bimekizumab ein dualer IL-17A/F-Inhibitor, der ebenfalls sowohl bei nicht-röntgenologischer (nr-) als auch r-axSpA zugelassen ist. Zu den beiden letztgenannten Wirkstoffen wurden jetzt jeweils 1-Jahres-Daten aus den Phase-III-Studien publiziert.

Bimekizumab hatte in den randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien BE MOBILE 1 (nr-axSpA) and BE MOBILE 2 (r-axSpA) nach 16 Wochen seine Wirksamkeit unter Beweis gestellt. Jetzt berichtet eine internationale Studiengruppe um Xenofon Baraliakos, Bochum/Herne, über die 52-Wochen-Daten beider Studien. Auf die 16-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Phase folgte eine 36-wöchige Bimekizumab-Fortführungsphase (BE MOBILE 1: n=128; BE MOBILE 2: n=221) und die Placebo-Patienten wurden in Woche 16 auf Verum umgestellt und erhielten danach ebenfalls s.c. Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen (BE MOBILE 1: n=126; BE MOBILE 2: n=111).

## Bimekizumab: Noch ansteigende Wirksamkeit

In Woche 16 hatten in BE MOBILE 1 (nr-axSpA) 47,7 vs. 21,4 % (p<0,001) der Patienten unter Bimekizumab bzw. Placebo den primären Endpunkt eines ASAS40-Ansprechens erreicht. Unter Beibehaltung von Bimekizumab stieg dieser Anteil bis Woche 52 auf 60,9 %, auch 50,8 % der erst in Woche 16 auf Bimekizumab eingestellten Patienten erreichten dieses Kriterium in Woche 52 *(Abb. li.)*. Auch im Hinblick auf sekundäre Endpunkte zeigte sich eine anhaltende und meist noch steigende Wirksamkeit bis Woche 52, ab Woche 16 auf Bimekizumab gewechselte Patienten erreichten ein ähnlich gutes Ansprechen (auch mit einem TNFα-Inhibitor vorbehandelte Teilnehmer schnitten vergleichbar gut ab wie zuvor TNF-naive). So erreichten unter Bimekizumab bzw. Placebo/Bimekizumab eine ASAS-PR (partielle Remission) 29,7 bzw. 30,2 %, eine ASDAS-MI (major improvement) 36,7 bzw. 29,4 %, eine ASDAS-LDA (low disease activity, <2,1) 61,6 bzw. 54,5 %, eine ASDAS-ID (inactive disease, <1,3) 25,2 bzw. 28,0 % und ein BASDAI50-Ansprechen 53,9 bzw. 49,2 %. Die Verbesserungen im hs-CRP und der MRT-Entzündung der Sakroiliakalgelenke (SIG)/Wirbelsäule blieben bis Woche 52 erhalten – dies gilt ebenso für die BE MOBILE 2-Studie (r-axSpA). In dieser hatten in Woche 16 unter Bimekizumab bzw. Placebo 44,8 vs. 22,5 % (p<0,001) den primären Endpunkt ASAS40-Ansprechen erreicht, unter fortgeführter Bimekizumab-Therapie stieg dieser Anteil bis Woche 52 auf 58,4 %, sogar 68,5 % der ab Woche 16 Bimekizumab erhaltenden Patienten erreichten dieses Kriterium in Woche 52 *(Abb. re.)*. Ferner erreichten unter Bimekizumab bzw. Placebo/Bimekizumab in Woche 52 29,9 bzw. 36,9 % der Studienteilnehmer eine ASAS-PR, 32,1 bzw. 44,1 % eine ASDAS-MI, 57,1 bzw. 66,4 % eine ASDAS-LDA, 23,4 bzw. 37,1 % eine ASDAS-ID und 53,8 bzw. 62,2 % ein BASDAI50-Ansprechen.

Bis Woche 52 wurde ≥1 therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (TEAEs) bei 183 (75,0 %) und 249 (75,5 %) Patienten mit nr-axSpA bzw. r-axSpA verzeichnet, die mindestens eine

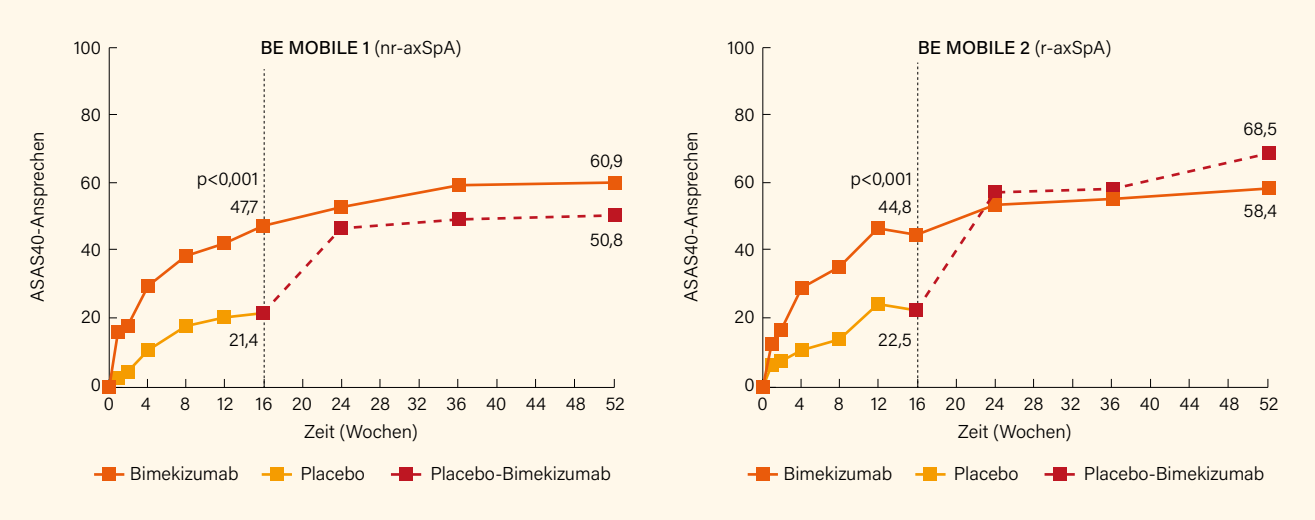



***Abb.:*** *ASAS40-Ansprechen auf Bimekizumab im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 (NRI)*

Bimekizumab-Dosis erhalten hatten. Schwere TEAEs traten bei 9 (3,7 %) der Patienten mit nr-axSpA und 20 (6,1 %) jener mit r-axSpA auf. Eine orale Candidiasis war die häufigste Pilzinfektion (nr-axSpA: 18 [7,4 %]; r-axSpA: 20 [6,1 %]). Diese waren aber (abgesehen von einem schwereren Fall) nicht-systemisch und lokalisiert und führten nur bei 5 Patienten zu einem Therapieabbruch. Eine Uveitis trat bei 3 (1,2 %) und 7 (2,1 %) Patienten mit nr-axSpA und r-axSpA auf, entzündliche Darmerkrankungen bei 2 (0,8 %) und 3 (0,9 %). Es wurden keine relevanten Sicherheitssignale in puncto kardiovaskulärer Ereignisse oder Malignitäten verzeichnet. Bei anhaltend guter Wirksamkeit bestätigte sich somit das auch aus anderen Indikationen bekannte Sicherheitsprofil des IL-17A/F-Inhibitors. (1)

## Upadactinib: Anhaltend effektiv und sicher

Upadacitinib hatte seine Effektivität und ein akzeptables Sicherheitsprofil bei Patienten mit r-axSpA und später auch nr-axSpA im Phase-III-SELECT-AXIS-Programm demonstriert. Wiederum eine Studiengruppe um Xenofon Baraliakos publizierte nun die 1-Jahres-Daten zu r-axSpA-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Biologika (bDMARD-IR) aus der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten SELECT-AXIS 2-Studie. In dieser waren die Patienten für 14 Wochen auf Upadacitinib 15 mg (1x täglich) oder Placebo randomisiert worden und konnten danach an einer Open-label-Extension (über bis zu 2 Jahre) teilnehmen und die Therapie mit dem JAK-1-Inhibitor fortführen oder auf diesen wechseln. Primärer Endpunkt war ebenfalls das ASAS40-Ansprechen, auch Subgruppenanalysen (Wirkverlust vs. Intoleranz des bDMARDs, vorherige TNFα- vs. IL-17A-Inhibitor-Exposition) wurden durchgeführt.

Von 420 randomisierten Patienten schlossen 366 (kontinuierlich Upadacitinib: n=181; Placebo/Upadacitinib: n=185) die Behandlung über 52 Wochen ab. In Woche 52 wurde unter kontinuierlichem Upadacitinib bzw. Placebo/Upadacitinib ein ASAS40-Ansprechen von 66 bzw. 65 %, eine ASDAS LDA von 57 bzw. 55 % und eine ASDAS-ID von 26 bzw. 25 % der Patienten erreicht. Die Verbesserungen im Hinblick auf Rückenschmerzen, nächtliche Rückenschmerzen und BASFI betrugen -4,5 bzw. -4,3, -4,6 bzw. -4,4 und -3,6 bzw. -3,5. Für den primären sowie sekundäre Endpunkte zeigte sich somit ein im Verlauf bis Woche 52 noch zunehmendes Ansprechen, die ab Woche 14 auf Upadacitinib gewechselten Patienten schnitten vergleichbar gut ab wie die durchgehend damit behandelten. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen waren konsistent mit jenen der Gesamtpopulation. Neue Sicherheitssignale wurden nicht identifiziert. Damit zeigte Upadacitinib eine bis Woche 52 anhaltende Verbesserung der Beschwerden bei bDMARD-IR r-axSpA-Patienten, wobei die Wirksamkeit vergleichbar war zwischen Teilnehmern mit Wirkverlust oder Intoleranz des/der bDMARDs oder bei vorheriger Anti-TNFα- oder -IL-17A-Exposition. (2)

**Quellen:**

1 *Ann Rheum Dis 2023; doi: 10.1136/ard-2023-224803*

2 *Arthritis Res Ther 2023; 25(1): 172*

# Effektivität des zweiten und dritten TNF-Inhibitors im Fokus

Mit jedem weiteren bei axialer SpA eingesetzten TNFα-Inhibitor (TNFi) ist mit einem Wirkverlust zu rechnen. Eine europäische Studiengruppe um Louise Linde, Glostrup (Dänemark), untersuchte anhand von Real-World-Daten die Effektivität von TNFi bei axSpA-Patienten und die Assoziation mit der Therapielinie (zweiter und dritter TNFi) und mit dem Grund für das Absetzen des vorherigen TNFi – ein Verlust der Effektivität (LOE) oder aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE).

In der Untersuchung wurden prospektiv gesammelte Routineversorgungsdaten aus 12 europäischen Registern gepoolt. Die Raten für eine 12-monatige Therapieretention und Remission (ASDAS-ID) in Monat 6 wurden bestimmt bei Patienten auf einem zweiten oder dritten TNFi und stratifiziert danach, ob ein LOE oder UE ursächlich für das vorherige Absetzen des ersten bzw. zweiten TNFi war(en).

Eingeschlossen wurden 8.254 Therapieserien mit einem zweiten und 2.939 mit einem dritten TNFi. Im Ergebnis waren die 12-Monats-Retentionsraten für den zweiten und dritten TNFi ohne Unterschied (je 71 %). Die 6-Monats-ASDAS-ID-Raten waren hingegen höher für den zweiten gegenüber dem dritten TNFi (23 vs. 16 %). Die 12-Monats-Retentionsraten für Patienten, die den vorhergehenden TNFi aufgrund eines UE vs. LOE abgesetzt hatten, waren vergleichbar für den zweiten (68 bzw. 67 %) und dritten TNFi (beide 68 %), während für den zweiten TNFi die Raten niedriger waren bei primären gegenüber sekundären Non-Respondern (LOE <26 vs. ≥26 Wochen) (58 vs. 71 %; p< 0.001). Die 6-Monats-ASDAS-ID-Raten für den zweiten TNFi waren höher, wenn UE der Absetzgrund waren (27 %), im Vergleich zu 17 %, wenn ein LOE ursächlich war (p<0,001), ähnlich (aber nicht signifikant) war dies für den dritten TNFi (19 vs. 13 %; p=0,20).

Als Fazit bleibt, dass ein ähnlicher Anteil von axSpA-Patienten nach einem Jahr auf dem zweiten oder dritten TNFi blieb, dies bei aber niedrigen Remissionsraten für den dritten TNFi. Die Remissionsraten auf dem zweiten TNFi (nicht dem dritten) waren höher, wenn UE gegenüber LOE der Grund für das Absetzen des vorherigen TNFi waren.

**Quelle:** *Rheumatology 2023; doi: 10.1093/rheumatology/kead494*

GICHTMANAGEMENT

# Schubprophylaxe unerlässlich: Quod erat demonstrandum

Bei Gichtpatienten, die auf eine harnsäuresenkende Therapie eingestellt werden, ist es gängige Praxis und in Leitlinien empfohlen, dies auf Basis einer Schubprophylaxe mit Colchicin, NSAR oder Glukokortikoiden (GK) zu machen. Neuseeländische Experten um Lisa Stamp, Christchurch, verglichen nun in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, ob Placebo niedrig dosiertem Colchicin während des ersten sechs Monate einer „Start-low go-slow"-Therapie mit Allopurinol in der Prävention von Gichtschüben nicht unterlegen ist.

In die 12-monatige Studie wurden 200 erwachsene Patienten mit mindestens einem Gichtschub in den vorangegangenen sechs Monaten eingeschlossen, die die ACR-Kriterien für eine harnsäuresenkende Therapie erfüllten und einen Serum-Harnsäurespiegel ≥0,36 mmol/l (≥6 mg/dl) aufwiesen. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 auf Colchicin 0,5 mg/Tag oder Placebo in den ersten sechs Monaten randomisiert. Alle Teilnehmer erhielten Allopurinol in monatlich steigender Dosis, um den Harnsäurezielwert <6 mg/dl zu erreichen. Primärer Wirksamkeits-Endpunkt war die mittlere Anzahl von Gichtschüben pro Monat von Monat 0-6 mit einer präspezifizierten Nicht-Unterlegenheitsmarge von 0,12. Der primäre Sicherheits-Endpunkt waren unerwünschte Ereignisse (UE) in diesem Zeitfenster.

Die durchschnittliche Anzahl von Gichtschüben pro Monat zwischen Baseline und Monat 6 betrug 0,61 (95% KI 0,47-0,74) im Placeboarm im Vergleich zu 0,35 (95% KI 0,22-0,49) in der Colchicin-Gruppe, entsprechend einer mittleren Differenz von 0,25 (85% KI 0,07-0,44; p für Nicht-Unterlegenheit =0,92). Es bestand kein Unterschied in der mittleren Anzahl von Gichtschüben pro Monat zwischen den randomisierten Gruppen über 12 Monate (p=0,68). Es kam zu 11 schweren UE bei 7 Patienten auf Colchicin und 3 bei 2 Placebo-Patienten. Als Fazit bleibt somit, dass Placebo gegenüber Colchicin in den ersten sechs Monaten einer Start-low go-slow-Strategie mit Allopurinol nicht nicht-unterlegen ist. Nach dem Stoppen von Colchicin in Monat 6 kam es bis Monat 12 zu vermehrten Gichtschüben ohne Unterschieden zwischen dem (früheren) Colchicin- und Placeboarm, die Notwendigkeit einer Prophylaxe bei Patienten auf einer harnsäuresenkenden Therapie unterstreichend. ❍

**Quelle:** *Ann Rheum Dis 2023; doi: 10.1136/ard-2023-224731*

# Was ist sicherer: Schubprophylaxe mit Colchicin oder NSAR?

Bei der Wahl der Schubprophylaxe bei Gichtpatienten, die auf einen Harnsäuresenker wie Allopurinol eingestellt werden, scheinen zwischen Colchicin, NSAR und GK kaum Unterschiede im Hinblick auf die Wirksamkeit zu bestehen, doch wie sieht es mit der Sicherheit aus? Zwei gematchte retrospektive Kohortenstudien, über die Edward Roddy, Keele (Großbritannien), und Kollegen, berichten, kommen (Steroide außen vor lassend) zu dem Schluss, dass bei der Initiierung von Allopurinol Colchicin gegenüber NSAR häufiger mit UE verbunden zu sein scheint.

Ausgehend von Daten des UK Clinical Practice Research Datalink und Hospital Episode Statistics-Datensätzen wurden in den beiden Studien auf Allopurinol eingestellte Patienten erfasst, in der ersten wurden 13.945 Gichtpatienten, die zur Schubprophylaxe begleitend Colchicin erhielten, mit 13.954 Patienten ohne Schubprophylaxe verglichen, und in selbiger Weise in der zweiten 25.980 Gichtpatienten mit Verordnung von NSAR mit ebenso vielen ohne eine NSAR-Prophylaxe (eine Prophylaxe mit GK wurde leider nicht untersucht) – jeweils mit individuellem Matching auf Alter, Geschlecht und Neigung, eine Prophylaxe zu erhalten. UEs wurden mittels gewichteten Cox-proportionalen Hazard-Modellen verglichen.

Die UE-Inzidenzraten betrugen <200/10.000 Patientenjahren (PJ) außer Diarrhö (784,4) und Übelkeit (208,1) für Colchicin und Angina für NSAR (466,6). Diarrhö (Hazard Ratio, HR 2.22; 95% KI 1,83-2,69), Myokardinfarkt (MI) (HR 1,55; 95% KI 1,10-2,17), Neuropathie (HR 4,75; 95% KI 1,20-18,76), Myalgie (HR 2,64; 95% KI 1,45-4,81), Knochenmarkinsuffizienz (HR 3,29; 95% KI 1,43-7,58) und jedes UE (HR 1,91; 95% KI 1,65-2,20) waren häufiger unter Colchicin als ohne Prophylaxe, aber nicht Übelkeit/Erbrechen (HR 1,34; 95% KI 0,97-1,85). Angina (HR 1,60; 95% KI 1,37-1,86), akutes Nierenversagen (HR 1,56; 95% KI 1,20-2,03), MI (HR 1,89; 95% KI 1,44-2,48), Magengeschwüre (HR 1,67; 95% KI 1,142,44) und jedes UE (HR 1,63; 95% KI 1.44-1,85) waren häufiger mit als ohne NSAR. Die Schubprophylaxe ist somit zwar mit mehr UE verbunden, abgesehen von vermehrten Diarrhöen unter Colchicin sind diese aber doch recht selten. ❍

**Quelle:** *Ann Rheum Dis 2023; 82(12): 1618-1625*

EOSINOPHILE GRANULOMATOSE MIT POLYANGIITIS

# Wie relevant ist die Differenzierung nach dem ANCA-Status?

Frühere Studien hatten darauf hingewiesen, dass unterscheidbare Phänotypen der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) am Vorliegen oder Fehlen von ANCA, primär vaskulitische oder eosinophile Prozesse reflektierend, festgemacht werden könnten. Eine europäische Gruppe um Alfred Mahr, St. Gallen (Schweiz), untersuchten jetzt in einer Studie, ob bei EGPA ANCA-basierte oder andere Cluster identifiziert werden können.

Die Studie nutzte standardisierte Daten von 15 europäischen Zentren für EGPA-Patienten, die die akzeptierten Klassifikationskriterien erfüllten. Verschiedene Korrespondenzanalysen, hierarchische Clusteranalysen und Entscheidungsbaum-Modelle wurden angewendet. Das Hauptmodell umfasste 10 klinische Variablen (muskuloskelettale, mukokutane, ophthalmologische, HNO-, kardiovaskuläre, pulmonale, gastrointestinale, renale, zentrale oder periphere neurologische Beteiligung), ein zweites Modell schloss zudem die ANCA-Testung mit ein. In die Analysen gingen 489 von 1984 bis 2015 diagnostizierte Patienten ein. ANCA wurden bei 37,2 % der Teilnehmer bestimmt, zumeist P-ANCA (85,4 %) und/oder Anti-Myeloperoxidase (87,0 %). Im Vergleich zu ANCA-negativen Patienten wiesen jene mit ANCA häufiger eine renale ($p<0{,}001$) und periphere neurologische Beteiligung auf ($p=0{,}04$), dafür weniger kardiovaskuläre Zeichen ($p<0{,}001$) und weniger Biopsien mit eosinophilen Gewebsinfiltraten ($p=0{,}001$). Die Clusteranalysen generierten vier (Modell ohne ANCA) und fünf Cluster (Modell mit ANCA). Beide Modelle identifizierten drei identische Cluster von 34, 39 und 40 Patienten entsprechend des Vorliegens oder Fehlens einer HNO-, ZNS- und ophthalmologischen Beteiligung. Eine periphere neurologische und kardiovaskuläre Beteiligung waren keine prädiktiven Charakteristika.

Obwohl die bekannte Assoziation des ANCA-Status mit klinischen Manifestationen erhärtet wurde, stützen die Clusteranalysen nicht eine komplette Separierung der EGPA in ANCA-positive oder -negative Subgruppen. Insgesamt lassen die Daten darauf schließen, dass die EGPA eher als phänotypisches Spektrum, denn als dichotome Erkrankung zu betrachten ist. ❍

***Quelle:*** *J Rheumatol 2023; doi: 10.3899/jrheum.2022-0325*

# Dupilumab bei refraktärer oder rezidivierender HNO-Beteiligung

Oft ist die EGPA mit Glukokortikoid (GK)-abhängigem Asthma und/oder HNO-Manifestationen assoziiert. Wenn Immunsuppressiva und/oder Mepolizumab unzureichend wirksam sind, könnte der Interleukin (IL)-4 und IL-13-Rezeptorinhibitor Dupilumab eine alternative Option sein. Benjamin Terrier, Paris (Frankreich), und Kollegen publizierten kürzlich eine europäische retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie zur Sicherheit und Effektivität des Off-label-Gebrauchs von Dupilumab bei rezidivierender und/oder refraktärer EGPA.

In die Studie wurden 51 Patienten eingeschlossen, primäre Indikation für Dupilumab waren starke HNO-Beschwerden (bei 92 %). Ein komplettes Ansprechen war definiert als ein Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) =0 und Prednison-Dosis ≤4 mg/Tag, als ein partielles Ansprechen wurde ein BVAS =0 und eine Prednison-Dosis >4 mg/Tag gewertet. Eosinophilie war definiert als eine Eosinophilenzahl >500/mm³. Nach einem medianen Follow-up von 13,1 Monaten berichteten 18 Patienten (35 %) unerwünschte Ereignisse (UEs), darunter zwei schwere UE. Eine Eosinophilie lag bei 34 Patienten vor (67 %), mit einem Peak von 2.195/mm³ (IQR 1.268–4.501) nach 13 Wochen (IQR 4–36); dies war mit einem Rezidiv bei 41 % der Teilnehmer assoziiert. 21 Patienten (41 %) erreichten unter Dupilumab ein vollständiges und 12 (24 %) ein partielles Ansprechen. Bei 16 Patienten (31 %) kam es während der Dupilumab-Therapie zu einem EGPA-Rezidiv, das bei 14 mit einer Eosinophilie (88 %) assoziiert war. Die mediane Eosinophilenzahl bei der Initiierung von Dupilumab war signifikant niedriger bei Patienten mit versus keinem Rezidiv, ebenso die mediane Zeit zwischen dem Stoppen von Mepolizumab (bzw. Benralizumab) und dem Wechsel auf Dupilumab.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Dupilumab durchaus bei EGPA-assoziierten HNO-Manifestationen effektiv ist. Allerdings kam es bei einem Drittel der Patienten zu einem Rezidiv, dem zu 88 % eine Eosinophilie vorausging – daher ist bei solchen Versuchen durchaus eine gewisse Vorsicht angebracht. ❍

***Quelle:*** *Ann Rheum Dis 2023; doi: 10.1136/ard-2023-224756*

EOSINOPHILE GRANULOMATOSE MIT POLYANGIITIS

# Benralizumab: Positive Daten aus der Praxis

In Bezug auf Biologika wird bei Patienten mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) oft – vor allem bei ANCA-Positivität – Rituximab eingesetzt, formal zugelassen ist es im Gegensatz zum Interleukin (IL)-5-Inhibitor Mepolizumab aber nicht. Eine neue Option bei EGPA zeichnet sich nun mit dem IL-5-Rezeptorinhibitor Benralizumab ab, der erfolgreich in der auf dem ACR 2023 vorgestellten Phase-III-Studie MANDARA mit Mepolizumab als aktivem Komparator geprüft wurde. Noch zuvor veröffentlichten Giacomo Emmi, Florenz (Italien), und Kollegen die Ergebnisse einer europäischen Real-World-Kohortenstudie.

In die retrospektive Kohortenstudie gingen zwischen 2019 und 2022 an 28 Zentren in 6 europäischen Ländern 121 mit Benralizumab in der bei eosinophilem Asthma zugelassenen Dosierung (30 mg alle 4 Wochen für drei Gaben, danach 30 mg alle 8 Wochen) in jeglicher Therapielinie behandelte Patienten mit rezidivierender/refraktärer EGPA (53 % Frauen, medianes Alter 54 Jahre) ein. Die Effektivität und Sicherheit wurden über ein Follow-up von 12 Monaten bewertet. Ein vollständiges Ansprechen (CR) war definiert als Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) =0 und eine tägliche Prednison(äquivalent)-Dosis ≤4 mg, ein partielles Ansprechen (PR) als BVAS =0 und eine Prednison-Dosis >4 mg/Tag.

Nach 3, 6 und 12 Monaten erreichten 12,4 % (n=15/121), 28,7 % (n=25/87) bzw. 46,4 % (n=32/69) der Patienten eine CR und zusätzlich 35,5 % (n=43), 26,4 % (n=23) bzw. 18,8 % (n=13) eine PR. Im Follow-up sank der mediane BVAS von 3 (IQR 2-8) zu Baseline auf 0 (0-2) in Monat 3 und 6 sowie 0 (0-1) in Monat 12 (p<0,001). Der Anteil von Patienten mit systemischen Manifestationen, aktiver peripherer neurologischer, HNO- und pulmonaler Beteiligung nahm ab und es kam zu einer Verbesserung der Lungenfunktion. Bei 6 Patienten kam es nach Erreichen einer CR zu einem Rezidiv. Die mediane Prednison-Dosis ging von initial 10,0 mg/Tag auf 5,0 mg/Tag in Monat 3 bzw. 6 (p<0,01) und 2,5 mg/Tag (p<0,001) in Monat 12 zurück. Bei 19 Patienten (16 %) kam es zu unerwünschten Ereignissen, 16 (13 %) setzten Benralizumab ab. Diese Daten aus der klinischen Praxis weisen darauf hin, dass Benralizumab eine gute Kontrolle der respiratorischen EGPA-Manifestationen, aber auch der Krankheitsaktivität insgesamt bietet. ❍

***Quelle:*** *Lancet Rheumatol 2023; 5(12): e707-e715*

POLYMYALGIA RHEUMATICA

# Subklinische Riesenzellarteriitis erhöht das Rezidivrisiko

Mit den beiden eng verwandten Entitäten Polymyalgia rheumatica (PMR) und Riesenzellarteriitis (RZA) beschäftigte sich eine neue Studie einer europäischen Gruppe um Eugenio de Miguel, Madrid (Spanien). Eine PMR tritt bei ca. 50 % der RZA-Patienten auf, umgekehrt findet sich aber auch bei einem Fünftel der PMR-Patienten ohne Zeichen und Symptomen einer RZA im Ultraschall eine subklinische RZA. Jetzt wurde deren klinische Signifikanz untersucht, sowie inwieweit sie das Rezidivrisiko bei PMR beeinflusst und welches therapeutisches Vorgehen sinnvoll ist.

In die Studie eingeschlossen wurden 150 die ACR/EULAR-Kriterien aus 2021 erfüllende PMR-Patienten ohne RZA-Symptome, die über 2 Jahre nachverfolgt (medianes Follow-up 22 Monate) und in zwei Gruppen stratifiziert wurden: isolierte PMR (n=100) und PMR mit subklinischer RZA (n=50). Es erfolgte ein Vergleich der Outcomes in Bezug auf Rezidive sowie den Gebrauch von Glukokortikoiden (GK) und DMARDs zwischen beiden Gruppen.

Im Ergebnis kam es bei 47 Patienten (31,3 %) zu einem Rezidiv, davon betroffen waren 31 (62 %) in der Subgruppe mit subklinischer RZA gegenüber 16 (16 %) in der Subgruppe mit isolierter PMR (p<0,001). Innerhalb der Subgruppe mit subklinischer RZA fanden sich keine Unterschiede in der mittleren Prednison-Startdosis zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv (32,4 vs. 35,5 mg/Tag; p=0,722). Bei Patienten mit subklinischer RZA und Rezidiv war aber ein rascheres Prednison-Tapering in den ersten 3 Monaten gegenüber jenen ohne Rezidiv erfolgt (im Mittel 10,0 vs. 15,2 mg/Tag; p<0,001). In dieser Subgruppe waren hingegen keine Differenzen (Rezidiv vs. kein Rezidiv) im Hinblick auf Alter, Geschlecht oder CRP bzw. ESR erkennbar.

Bei PMR-Patienten mit subklinischer RZA kam es somit über 2 Jahre signifikant häufiger zu Rezidiven als bei solchen mit isolierter PMR, niedrige GK-Startdosen und vor allem ein rascheres Tapering nach 3 Monaten sind offenbar als Risikofaktoren für Rezidive zu sehen. ❍

***Quelle:*** *Ann Rheum Dis 2023; doi: 10.1136/ard-2023-224768*

POLYMYALGIA RHEUMATICA

# Positive Daten für Sarilumab aus Phase-III-Studie

Bei Patienten mit Polymyalgia rheumatica (PMR), bei denen es während oder nach dem Ausschleichen von Glukokortikoiden (GK) zu Rezidiven kommt, sind Alternativen gefragt. Eine klinische Phase-III-Studie mit dem bei Riesenzellarteriitis zugelassenen Interleukin (IL)-6-Rezeptorinhibitor (Ri) Tocilizumab hatte bei aktiver PMR höhere Remissionsraten und einen niedrigeren GK-Bedarf versus GK allein belegt. Daher lag es nahe, den IL-6Rαi Sarilumab bei rezidivierender PMR während des GK-Tapering zu prüfen. Robert F. Spiera, New York (USA), und Kollegen publizierten nun die Daten der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie SAPHYR.

In die zunächst auf dem EULAR 2022 als Late-breaker vorgestellte internationale SAPHYR-Studie sollten ursprünglich 280 Patienten (≥50 Jahre, auf ≥7,5 mg/Tag Prednison, Rezidiv während Prednison-Tapering bei ≥7,5 mg/Tag innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening) eingeschlossen werden, jedoch musste diese aufgrund zu langer Rekrutierungszeiten während der COVID-19-Pandemie vorzeitig beendet werden, sodass am Ende nur 118 Teilnehmer übrig blieben. Diese wurden im Verhältnis 1:1 für 52 Wochen auf Sarilumab 200 mg alle 2 Wochen (Q2W) (bei Nebenwirkungen Reduktion auf 150 mg gestattet) plus ein 14-wöchiges GK-Tapering oder Placebo plus ein 52-wöchiges GK-Tapering randomisiert (im Median 70 Jahre, ca. 70 % Frauen, PMR-Dauer ca. 300 Tage, median 2 vorherige Rezidive).

## Mehr Patienten in anhaltender Remission

Primärer Endpunkt war der Anteil von Patienten, die eine anhaltende Remission in Woche 52 erreichten, definiert als Krankheitsremission bis Woche 12 (keine Zeichen/Symptome einer PMR, normales CRP), keine Rezidive (keine aktive PMR oder ESR-Anstieg mit Erhöhung der GK-Dosis), CRP-Normalisierung von Woche 12-52 und Adhärenz für das GK-Tapering-Protokoll von Woche 12-52. Sekundäre Endpunkte waren neben Einzelkomponenten des primären Endpunkts z. B. die Zeit bis zum ersten Schub, Steroidbedarf und Sicherheit.

Nur 78 Patienten schlossen die Studie ab, 42 im Sarilumab- und 36 im Vergleichs-Arm, Therapieabbrüche erfolgten hauptsächlich aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE; n=7 vs. 4) oder fehlender Wirksamkeit (n=4 vs. 9). Im primären Endpunkt zeigte sich in Woche 52 eine signifikant höhere Rate anhaltender Remissionen unter Sarilumab (28 vs. 10 %; p=0,02) *(Abb.)*. In einer Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss des CRPs bestätigte sich dieser Befund (32 vs. 14 %; p=0,03).

Auch in den Einzelkomponenten des primären Endpunkts zeigten sich klinisch relevante Vorteile von Sarilumab, so im Erreichen einer Remission in Woche 12 (47 vs. 38 %), keinen Rezidiven bis Woche 52 (55 vs. 33 %), einer anhaltenden CRP-Normalisierung (67 vs. 45 %) und Adhärenz des GK-Tapering (50 vs. 24 %). Des Weiteren hatten Patienten im Sarilumab-Arm seltener ein Rezidiv nach Erreichen einer klinischen Remission als die GK-Vergleichsgruppe (24 vs. 57 %), auch bedurfte es seltener einer Rescue-Therapie (32 vs. 59 %). Der GK-Vergleichsarm benötigte ferner mehr zusätzliche GK als die Sarilumab-Gruppe (kumulative GK-Dosis: 2.044 vs. 777 mg; p<0,0001). Therapie-assoziierte UE traten unter Sarilumab häufiger auf (95 vs. 85 %), auch kam es öfter zu einem Therapieabbruch (12 vs. 7 %). Als häufigste UE wurden gegenüber Placebo Neutropenie (15 vs. 0 %), Arthralgie (15 vs. 5 %) und Diarrhö verzeichnet (12 vs. 2 %).

Trotz der Schwierigkeiten der Studie ist die Wirksamkeit von Sarilumab bei rezidivierender PMR belegt worden. Ausreichende Argumente, Sarilumab bei ausgewählten PMR-Patienten analog zu Tocilizumab off-label einzusetzen, bietet die Phase-III SAPHYR-Studie durchaus. In den USA erfolgte eine breite Zulassung von Sarilumab bei PMR, auch Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf GK einschließend (obwohl nicht explizit geprüft), in Europa ist dies analog zu Tocilizumab nicht zu erwarten. ❍

***Quelle:*** *N Engl J Med 2023; 389(14): 1263-1272*

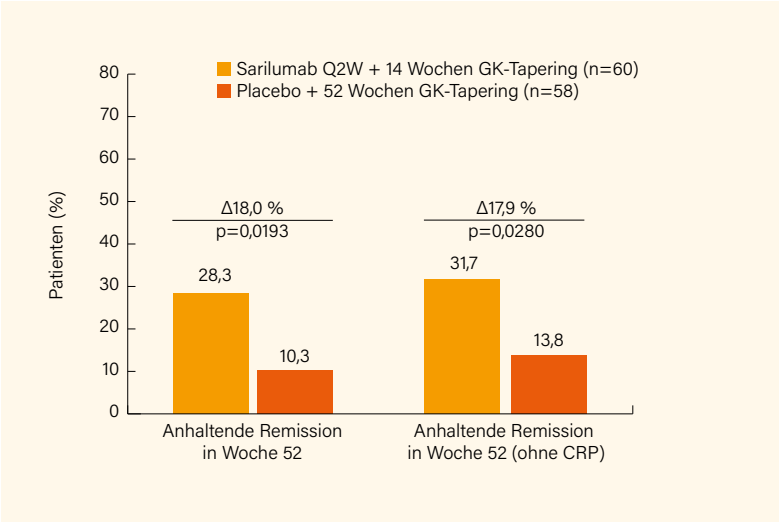



***Abb.:*** *SAPHYR-Studie: Patienten mit anhaltender Remission (mit/ohne CRP-Wert) in Woche 52 unter Sarilumab vs. Placebo*

RIESENZELLARTERIITIS

# Vorherige Polymyalgia rheumatica, schlechtere Prognose?

Die Hypothese, dass eine anamnestische Polymyalgia rheumatica (PMR) bei neu mit einer Riesenzellarteriitis (RZA) diagnostizierten Patienten mit einem schwereren Krankheitsverlauf und mehr Krankheitsschäden verbunden sein könnte, untersuchten schweizerische Rheumatologen um Thomas Daikeler, Basel, in einer retrospektiven Analyse auf der Basis von Ultraschall-Befunden. Denn umgekehrt kann bei bis zu 30 % der PMR-Patienten in der Bildgebung eine subklinische RZA festgestellt werden.

In die retrospektive Analyse gingen zwischen Dezember 2006 und Mai 2021 mit einer de-novo-RZA diagnostizierte Patienten ein. Verglichen wurden die Befunde des vaskulären Ultraschalls (Vorliegen von Vaskulitis und vaskulärer Stenosen) bei RZA-Patienten mit oder ohne vorhergehender PMR. Insgesamt 49 von 311 RZA-Patienten (15,8 %) hatten zuvor eine PMR median 30,6 (IQR 7,1–67,3) Monate vor der Diagnose der RZA.

Im Ergebnis hatten die Patienten mit einer vorangegangenen PMR im Ultraschall im Vergleich zu solchen ohne eine frühere PMR signifikant häufiger eine Großgefäßvaskulitis (GGV) (51,0 vs. 25,0 %; p<0,001) und Stenose innerhalb des vaskulitischen Segments (18,4 vs. 3,1 %; p<0,001). Auch in daraufhin angestrengten multivariablen Analysen blieb eine der RZA vorangegangene PMR signifikant mit einem erhöhten Risiko für eine GGV (Odds Ratio, OR 7,65, 95% KI 2,72-23,97; p<0,001) assoziiert. Polymyalgische Symptome zum Zeitpunkt der RZA-Diagnose waren bei Patienten ohne eine vorangegangene PMR hingegen nicht mit einer höheren Prävalenz einer GGV assoziiert (p=0,156).

Patienten mit der Diagnose einer PMR vor der Diagnose der RZA hatten somit insgesamt doppelt so häufig eine Großgefäßbeteiligung und signifikant mehr vaskulitische Stenosen in der Ultraschall-Untersuchung als Patienten ohne eine vorangegangene PMR.

Daraus folgt, dass eine vorbestehende PMR ein unabhängiger Risikofaktor für mehr umfangreichere und fortgeschrittene Ultraschall-Befunde zum Zeitpunkt der RZA-Diagnose ist. Der Beitrag der subklinischen Vaskulitis zu krankheitsassoziierten Schädigungen muss in Zukunft noch genauer untersucht werden. ❍

***Quelle:*** *Rheumatology 2023; doi: 10.1093/rheumatology/kead450*

# FDG-PET prädiktiv für das Risiko von Aortenaneurysmen

Frühere Studien haben gezeigt, dass Patienten mit RZA, die zum Diagnosezeitpunkt eine vaskuläre 18F-Fluorodesoxyglucose (FDG)-Aufnahme hatten, ein erhöhtes Risiko für Aortenaneurysmen aufweisen. Belgische Experten um Daniel Blockmans, Leuven, untersuchten jetzt in einer prospektiven Kohortenstudie in ihrem Universitätskrankenhaus die Assoziation zwischen vaskulärer FDG-Aufnahme und der Veränderung der thorakalen Aortenabmessungen..

Eingeschlossen wurden 106 RZA-Patienten (im Mittel 70 Jahre, 68 % Frauen) mit einer FDG-PET-Bildgebung innerhalb von ≤3 Tagen nach Initiierung von Glukokortikoiden. Eine jährliche CT-Untersuchung erfolgte über bis zu 10 Jahre. Die PET-Scans wurden auf einer Skala von 0 bis 3 in 7 Gefäßbereichen bewertet und daraus ein Gesamtpunktwert (Total Vascular Score, TVS) von 0 bis 21 berechnet. Die Resultate der PET-Scans wurden bei einer FDG-Aufnahme ≥Grad 2 in jeglichem großem Gefäß als positiv gewertet. Die aufsteigende Aorta, der Aortenbogen und die absteigende Aorta galten als aneurysmatisch, wenn der Durchmesser ≥45, ≥40 bzw. ≥35 mm betrug. Mithilfe eines gemischten Modells wurde die Assoziation zwischen vaskulärer FDG-Aufnahme und Durchmesser der Aorta bestimmt.

Im Vergleich zu RZA-Patienten mit einem negativen PET-Scan-Resultat, hatten jene mit einem positiven PET-Scan einen größeren Anstieg im Durchmesser der Aorta ascendens (Differenz in der 5-Jahres-Progression 1,58 mm; 95% KI 0,41-2,74 mm), im Durchmesser der Aorta descendens (1,32 mm; 95% KI 0,38-2,26 mm) und dem Volumen der Brustaorta (20,5 $cm^3$; 95% KI 4,5-36,5 $cm^3$). Diese Maße der Brustaorta waren ebenfalls positiv mit dem TVS assoziiert. Patienten mit einem positiven PET-Scan-Ergebnis hatten allem voran ein erhöhtes Risiko für Aortenaneurysmen (adjustierte Hazard Ratio 10,21; 95% KI 1,25-83,3). Ein solches bildete sich bei 13 von 15 Patienten (87 %) in einer Region mit initial erhöhter FDG-Aufnahme.

Ein höherer TVS war somit mit einem größeren jährlichen Anstieg der thorakalen Aortenabmessungen verbunden. Eine FDG-PET-Untersuchung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der RZA könnte demnach bei der Einschätzung des Risikos für die Bildung von Aortenaneurysmen helfen. ❍

***Quelle:*** *Ann Intern Med 2023; 176(10): 1321-1329*

RIESENZELLARTERIITIS

# Kurz notiert: Eine Phase-III-Studie zu Sarilumab

Bei der primär mit Glukokortikoiden (GK) behandelten Riesenzellarteriitis (RZA) ist auf Basis der GiACTA-Studie schon seit Längerem der Interleukin (IL)-6-Rezeptorinhibitor (IL-6Ri) Tocilizumab zugelassen. Es lag daher auf der Hand, auch für Sarilumab die Zulassung in dieser Indikation anzustreben. Über eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die COVID-19-bedingt vorzeitig beendet wurde, berichtete jetzt eine internationale Studiengruppe um Wolfgang A. Schmidt, Berlin.

Die Studie beinhaltete eine 52-wöchige Therapie- und 24-wöchige Follow-up-Phase. Die eingeschlossenen RZA-Patienten wurden randomisiert auf Sarilumab 200 mg (SAR200 + 26W) oder 150 mg (SAR150 + 26W) mit einem 26-wöchigen GK-Tapering oder Placebo mit einem 52- (PBO + 52W) oder 26-wöchigen (PBO + 26W) GK-Tapering. Primärer Endpunkt war eine anhaltende Remission (SR) zu Woche 52, weitere Endpunkte waren eine SR in Woche 24, die kumulative GK-Dosis und Sicherheit. Primär aufgrund COVID-19-assoziierter Rekrutierungsverzögerungen wurde die Studie vorzeitig beendet, von den ursprünglich 360 geplanten Teilnehmern konnten lediglich 83 randomisiert werden und gingen nur 36 in die (daher rein deskriptive) 52-Wochen-Analyse ein.

Im Ergebnis erreichten zu Woche 52 46 % (n=6/13) im SAR200 + 26W-, 43 % (n=3/7) im SAR150 + 26W-, 30 % (n=3/10) im PBO + 52W- und 0 % (n=0/6) im PBO + 26W-Tapering-Arm eine SR. Sensitivitätsanalysen mit Ausschluss von CRP/ESR aus der SR-Definition ergaben ähnliche Ergebnisse für die Sarilumab-Gruppen, aber 60 % (n=6/10) im PBO + 52W- und 17 % (n=1/6) im PBO + 26W-Tapering-Arm erzielten dann eine SR zu Woche 52. Die Anteile von Patienten, die das GK-Tapering von Woche 12 bis 52 befolgten, betrugen in den Gruppen 46 % (n=6/13; SAR200 + 26W), 43 % (n=3/7; SAR150 + 26W), 60 % (n=6/10; PBO + 52W) und 33 % (n=2/6; PBO + 26W). Die mediane kumulative GK-Dosis war im SAR200 + 26W-Behandlungsarm am geringsten. Die meisten Patienten erfuhren (80-100 %) therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse (AE), deren Inzidenz war allerdings in den vier Armen vergleichbar. Aufgrund der nur geringen Gruppengrößen sind leider keine klaren Aussagen möglich. ❍

***Quelle:*** *Arthritis Res Ther 2023; 25(1): 199*

# Tocilizumab: Neue Studie zu 8-wöchiger Steroidkombination

Auch lange nach der Zulassung von Tocilizumab bei RZA stellen eine substanzielle GK-Exposition (üblicherweise für ≥6 Monate) und die damit assoziierte Toxizität ein Problem dar, weshalb immer wieder in Studien versucht wird, die Dauer der GK-Einnahme zeitlich zu reduzieren, ohne dabei den Therapieerfolg zu gefährden. US-amerikanische Rheumatologen um Sebastian Unizony, Boston, untersuchten nun in einer prospektiven, einarmigen Proof-of-Concept-Studie Tocilizumab in Kombination mit einer 8-wöchigen Prednison-Einnahme.

Zwischen 2018 und 2020 wurden 30 >50 Jahre alte Patienten (im Mittel 73,7 Jahre, 60 % Frauen) mit neu diagnostizierter oder rezidivierender aktiver RZA (je 50 %) in die Studie eingeschlossen (77 % mit Nachweis durch Temporalarterienbiopsie, bei 47 % bildgebend). Die Teilnehmer erhielten für 12 Monate s.c. Tocilizumab 162 mg/Woche in Kombination mit 8 Wochen Prednison (initial 60 mg, n=7; 50 mg, n=1; 40 mg, n=7; 30 mg, n=6; 20 mg, n=9). Primärer Endpunkt war eine anhaltende steroidfreie Remission zu Woche 52.

Alle Patienten gelangten innerhalb von 4 Wochen in Remission. 77 % der Patienten waren zu Woche 52 in einer anhaltenden Prednison-freien Remission, 23 % erlitten ein Rezidiv nach im Mittel 15,8 Wochen.

Bei vier Teilnehmern kam es zu einem schweren unerwünschten Ereignis (AE), wovon eines wahrscheinlich exklusiv auf Prednison zurückzuführen war, zwei auf Tocilizumab und eines auf Prednison oder Tocilizumab oder beide.

Zwei der Non-Responder stoppten Tocilizumab und stiegen nach einem zweiten Rezidiv vorzeitig aus der Studie aus. Es wurde kein Fall eines RZA-assoziierten permanenten Visusverlustes verzeichnet.

Die Ergebnisse aus dieser kleinen Studie lassen darauf schließen, dass mit Tocilizumab in Kombination mit 8 Wochen Prednison eine Remission induziert und in der Mehrzahl der Patienten auch aufrechterhalten werden kann. Eine Bestätigung dieser Befunde in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit größerer Teilnehmerzahl ist jetzt anzustreben, dürfte aber (das erste Tocilizumab-Biosimilar ist bereits verfügbar) eher unrealistisch sein. ❍

***Quelle:*** *Lancet Rheumatol 2023; 5(12): e736-e742*

ANTISYNTHETASE-SYNDROM

# Neue Erkenntnisse aus dem MYONET-Register

Bei der Klassifikation der Myositiden ist einiges in Bewegung geraten. Auf Basis des großen internationalen MYONET-Registers verglichen Hector Chinoy, Manchester (Großbritannien), und Kollegen die klinischen Charakteristika, einschließlich der Häufigkeit kutaner und extramuskulärer Manifestationen sowie Malignitäten, bei adulten Patienten mit Antisynthetase-Syndrom (ASyS) und Dermatomyositis (DM).

Aus dem MYONET-Register wurden eine Kohorte von DM-Patienten mit Anti-Mi2/-TIF1γ/-NXP2/-SAE/-MDA5-Autoantikörpern und eine weitere von ASyS-Patienten mit Anti-tRNA-Synthetase-Autoantikörpern (Anti-Jo1/-PL7/-PL12/-OJ/-EJ/-Zo/-KS) identifiziert. Subgruppen von ASyS-Patienten mit oder ohne Hautbeteiligung wurden definiert gemäß dem Vorliegen DM-typischer Ausschläge (heliotropes Erythem, Gottron-Papeln, blau-violettes Erythem, Shawl-Zeichen, V-Zeichen, Erythrodermie und/oder periorbitale Ödeme).

Insgesamt wurden 1.054 Patienten eingeschlossen (DM, n=405; ASyS, n=649). In der ASyS-Kohorte hatten 31 % (n=203) eine DM-typische Hautbeteiligung (ASyS-DM-Haut). Eine größere Häufigkeit extramuskulärer Manifestationen inklusive „Mechanic's hands", Raynaud-Phänomen, Arthritis, interstitielle Lungenerkrankung und kardiale Beteiligung differenzierte die ASyS-DM-Haut-Subgruppe von DM (alle p<0,001), während umgekehrt eine größere Häufigkeit jeder der vier DM-typischen Hautausschläge, heliotropes Erythem (n=248, 61 % vs. n=90, 44 %), blau-violettes Erythem (n=166, 41 % vs. n=57, 9 %), V-Zeichen (n=124, 31 % vs. n=28, 4 %) und Shawl-Zeichen (n=133, 33 % vs. n=18, 3 %), die DM- von der ASyS-DM-Haut-Subkohorte unterschied (alle p<0,005). Eine Krebs-assoziierte Myositis war häufiger in der DM- (n=67, 17 %) im Vergleich zur ASyS- (n=21, 3 %) und ASyS-DM-Haut-Subkohorte (n=7, 3 %) (je p<0,001).

DM-typische Hautausschläge finden sich somit zwar häufig auch bei ASyS-Patienten, die spezifischen klinischen Manifestationen lassen aber eine Abgrenzung zur klassischen DM zu. Praxisrelevant ist, dass eine Hautbeteiligung bei ASyS nicht ein intensiviertes Monitoring auf Malignitäten erfordert. Die Ergebnisse dürften künftige Klassifikationskriterien für ASyS beeinflussen und im Patientenmanagement helfen. ❍

***Quelle:*** *Rheumatology 2023; doi: 10.1093/rheumatology/kead481*

EINSCHLUSSKÖRPERMYOSITIS

# Enttäuschende Phase-II/III-Ergebnisse mit Arimoclomol

Obgleich eher eine neurologische Domäne, sei kurz auf neue Entwicklungen bei der Einschlusskörpermyositis (IBM) eingegangen. Angesichts fehlender effektiver Therapien waren mit Arimoclomol, einem oralen Ko-Induktor der zellulären Heat Shock-Response, nach positiven Daten einer Pilotstudie große Hoffnungen verbunden. Diese sind jedoch zerstoben, wie die ernüchternden Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II/III-Studie verdeutlichen, die jetzt eine Gruppe um Pedro M. Machado, London (Großbritannien), und Mazen M. Dimachkie, Kansas City (USA), publizierte.

In der Studie wurden an 12 Zentren 150 Patienten mit gesicherter Diagnose einer IBM (76 % Männer) im Verhältnis 1:1 (n=73 vs. 77) für 20 Monate auf 3x täglich orales Arimoclomol 400 mg (1.200 mg/Tag) oder Placebo randomisiert, primärer Endpunkt war die Veränderung von Baseline bis Monat 20 in der Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS). Die Studie schlossen nur 126 Patienten ab (56 [77 %] bzw. 70 [90 %]), die Drop-outs beruhten primär auf unerwünschten Ereignissen (UE). Zu Monat 20 unterschied sich die mittlere Veränderung im IBMFRS ab Baseline nicht signifikant zwischen Arimoclomol (-3,26; 95% KI -4,15 bis -2,36) und Placebo (-2,26; 95% KI -3,11 bis -1,41) (p=0,12). Zum Studienabbruch führende UE waren unter Arimoclomol häufiger als im Placeboarm (18 vs. 5 %), schwere UE dagegen seltener (15 vs. 23 %).

Als Fazit ziehen die Autoren, dass Arimoclomol die Outcome-Parameter für Effektivität bei IBM-Patienten im Vergleich zu Placebo nicht verbesserte, auch wenn das Sicherheitsprofil insgesamt akzeptabel war. Auch eine Phase-III-Studie mit der Substanz bei amyotropher Lateralsklerose ist kürzlich gescheitert. Auf der Habenseite steht, dass es sich um eine der bislang größten Studien zur IBM handelte, die viele Daten zur Krankheitsprogression lieferte, die für das Design künftiger klinischer Studien genutzt werden könnten. ❍

***Quelle:*** *Lancet Neurol 2023; 22(10): p900-911*

SJÖGREN-SYNDROM

# BTK-Inhibitor mit vorteilhaften Phase-II-Daten

Beim Sjögren-Syndrom (SjS) werden immer mehr neue Therapieansätze erprobt – einige scheinen durchaus Potenzial zu haben. So veröffentlichten jetzt Thomas Dörner, Berlin, und Kollegen die zuvor bereits auf dem ACR Convergence 2022 präsentierte randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II Proof-of-Concept-Studie LOUiSSE zu dem oralen, kovalenten und hochspezifischen Bruton-Tyrosin-Kinase (BTK)-Inhibitor Remibrutinib.

Insgesamt wurden 73 die ACR/EULAR-Kriterien erfüllende Patienten (nur 2 Männer, im Mittel 51,8 Jahre) mit moderatem bis schwerem SjS (zu Baseline mit EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index [ESSDAI]- und EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index [ESSPRI]-Scores von je ≥5, Anti-Ro/SSA-Antikörper-Positivität ≤3 Monate vor dem Screening und unstimuliertem Speichelfluss von >0 ml/min.) im Verhältnis 1:1:1 für 24 Wochen auf Remibrutinib 100 mg 2x täglich (BID, n=24), 1x täglich 100 mg (QD, n=25) oder Placebo (n=24) randomisiert. Primärer Endpunkt war die Verbesserung im ESSDAI-Score von Baseline bis Woche 24. Im Ergebnis führte Remibrutinib versus Placebo zu einer signifikanten Verbesserung im ESSDAI-Score in Woche 24 (Δ−2,86, p=0,003 [beide Dosierungen kombiniert]) mit einer numerischen Verbesserung zu jedem Zeitpunkt. Im Trend war eine Verbesserung des unstimulierten Speichelflusses unter Remibrutinib versus Placebo erkennbar. Die Gesamt-Serum IgG- und IgM-, nicht aber IgA-Spiegel, sanken, blieben aber im Normbereich. Anti-SSA and -SSB-Autoantikörper folgten dem Trend im Gesamt-IgG. PROs (ESSPRI, FACIT-Fatigue und EuroQol-5 Dimension) waren vergleichbar unter Remibrutinib und Placebo. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE), primär Infektionen, war ebenfalls vergleichbar (40,8 vs. 41,7 %), schwere UE und relevante Leberwerterhöhungen blieben aus.

Die präliminären Daten deuten somit darauf hin, dass die BTK-Inhibition mit Remibrutinib eine effektive orale DMARD-Therapie mit gutem Sicherheitsprofil beim SjS sein könnte. PROs wie der ESSPRI könnten längere Zeiträume brauchen, um positive Effekte nachzuweisen. Weitere Studien zu Remibrutinib als Anti-B-Zell-Therapie beim SjS sind definitiv wünschenswert.

***Quelle:*** *Ann Rheum Dis 2023; doi: 10.1136/ard-2023-224691*

# Daratumumab als Option in therapierefraktären Fällen

Beim primären SjS (pSS) lassen sich die bei 30-40 % der Patienten auftretenden systemischen Manifestationen nicht immer durch B-Zell-Therapien wie Rituximab (RTX) lindern. Als Treiber der Krankheitsaktivität stellen auch Plasmablasten und Plasmazellen einen vielversprechenden Angriffspunkt bei pSS dar. Daher lag es nahe, den zu einer Plasmazell-Depletion führenden Anti-CD38-Antikörper Daratumumab bei pSS zu testen. Französische Rheumatologen um Xavier Mariette, Paris, berichten jetzt über zwei erfolgreich mit Daratumumab behandelte, RTX-refraktäre Patienten mit schweren pSS-Komplikationen.

Eine 18-jährige pSS-Patientin (Anti-SSA/SSB+, RF+, Hypergammaglobulinämie 24 g/l und OMERACT-Score =2 im Speicheldrüsen-Ultraschall) hatte fast keine pSS-Symptome, aber eine ausgeprägte Hypertriglyzeridämie (52 g/l). Sie war hochgradig Anti-GPIHBP1-positiv mit einem Titer von 6.121 U/ml (Positivität ab 57 U/ml), was zur Diagnose einer autoimmunen Hyperchylomikronämie (Akkumulation von Chylomikronen im Plasma, erhöhte Triglyzerid [TG]-Spiegel mit dem Risiko für akute Pankreatitis) führte, die das pSS verkomplizierte. Nachdem RTX (1 g an Tag 1 und 15) keinen Effekt auf die TG-Spiegel hatte, gelang in der Folge unter Daratumumab 1.800 mg s.c. 1x wöchentlich für 4 Wochen nach 6 Monaten eine Normalisierung des TG-Spiegels auf 0,67 g/l, Anti-GPIHBP1 fiel auf 234 U/ml. Der ESSDAI fiel von 2 auf 0 und blieb dann stabil bei 1. Eine 68-jährige Frau mit pSS (Anti-SSA/SSB+) und Typ II Kryoglobulinämie, die durch vaskuläre Purpura, eine axonale symmetrische Polyneuropathie und Glomerulonephritis verkompliziert wurde, sprach weder auf RTX allein noch kombiniert mit Cyclophosphamid an (Rezidive), der ESSDAI-Score betrug 20. Unter dem identischen Daratumumab-Protokoll gab es keinen Flare der Purpura, Proteinurie und Kryoglobulinämie waren negativ, der ESSDAI fiel auf 2 Punkte ab.

In beiden Fällen wurde Daratumumab gut vertragen (keine Infusionreaktionen, Infektionen) und nach nur einem Therapiezyklus blieben die Patientinnen in Monat 6 in stabiler Remission.

Damit könnte Daratumumab aufgrund des Wirkprinzips Vorteile gegenüber Rituximab aufweisen, abzuwarten bleibt die längerfristige Effektivität des Anti-CD38-Antikörpers, der zuletzt beispielsweise auch mit gutem Erfolg bei Patienten mit anderen therapierefraktären Kollagenosen erprobt wurde.

***Quelle:*** *RMD Open 2023; 9(3): e00346*

PRIMÄRES SJÖGREN-SYNDROM

# Diagnostische Genauigkeit der Speicheldrüsenbiopsie lässt sich noch steigern

Bei Patienten mit Verdacht auf ein primäres Sjögren-Syndrom (pSS) untersuchten niederländische Experten um Martha S. Van Ginkel, Groningen, ob und inwieweit sich die diagnostische Genauigkeit einer labialen Speicheldrüsenbiopsie durch den Einschluss multipler histopathologischer Merkmale verbessern lässt.

In die Untersuchung eingeschlossen wurden Patienten einer diagnostischen Sicca-Kohorte mit klinischem Verdacht auf ein pSS, die einer labialen Speicheldrüsenbiopsie unterzogen wurden. Die Patienten wurden eingestuft als pSS oder non-SS-Sicca-Symptomatik basierend auf Vignetten mit Scoring durch ein Expertenpanel. Die Biopsien wurden auf das Vorliegen vier histopathologischer Merkmale analysiert: Focus-Score (FS) ≥1, (prä-)lymphoepitheliale Läsionen, IgG Plasmazell-Shift und Keimzentren. Die Sensitivität und Spezifität der histologischen Merkmale wurden berechnet und mittels ROC (Receiver Operating Curve)-Analyse der optimale Cut-Off-Wert der für die pSS-Diagnose benötigten Anzahl histopathologischer Merkmale bestimmt.

38 Patienten wurden als pSS kategorisiert, 65 als non-SS-Sicca. In den Biopsien der pSS-Patienten betrug die Prävalenz eines FS ≥1 82 %, gefolgt von 68 % für (prä-)lymphoepitheliale Läsionen, 63 % für Plasmazell-Shift und 24 % für Keimzentren. Obwohl ein FS ≥1 die höchste Sensitivität für pSS zeigte (82 %), war die Spezifität der drei anderen Merkmale höher (98-100 %). Das Vorliegen von ≥2 (von 4) histopathologischen Merkmalen hatte eine fast vergleichbare Sensitivität wie der Focus-Score allein, aber die Spezifität stieg um 12 % auf 100 %. Im Hinblick auf die Erfüllung der ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für pSS nahm die Spezifität von 84 auf 95 % zu, wenn eine abnorme Biopsie als das Vorliegen von ≥2 histopathologischen Merkmalen statt eines alleinigen FS ≥1 definiert wurde.

Als Fazit ziehen die Autoren somit, dass die diagnostische Genauigkeit der Speicheldrüsenbiospie durch die Hinzunahme weiterer histopathologischer Merkmale zum FS durch die Reduktion der Anzahl falsch-positiver Biopsien zunimmt.

***Quelle:*** *Arthritis Rheumatol 2023; doi: 10.1002/art.42723*

# Auch Patienten mit wenig Mund- oder Augentrockenheit auf der Rechnung haben

Bislang hat sich keine Studie gezielt mit der klinischen Präsentation von Patienten mit Sjögren-Syndrom (SjS) mit keiner oder wenig Trockenheit beschäftigt. Das Ziel einer französischen Studie von Raphaele Seror, Paris, und Kollegen war es daher, solche Patienten mit einem primären SjS zu charakterisieren und mit „typischen" Patienten mit Mund- oder Augentrockenheit zu vergleichen.

In der Studie wurden gemäß den AECG- oder ACR/EULAR-Kriterien diagnostizierte SjS-Patienten eines tertiären Referenzzentrums eingeschlossen und solche mit hohem oder niedrigem Level von subjektiven oder objektiven Symptomen von Trockenheit verglichen.

In die vergleichende Analyse gingen 509 SjS-Patienten mit hohem (n=456) oder niedrigem (n=53) Level subjektiver Trockenheit und 472 für den Vergleich von Patienten mit (n=359) oder ohne (n=113) hohe Trockenheit ein. Im Vergleich der Patienten mit hoher subjektiver Trockenheit waren jene ohne dieses Merkmal signifikant jünger (median 49 vs. 58 Jahre; p<0,01), wurden früher diagnostiziert (mediane Zeit ab erstem Symptom 2 vs. 4 Jahre; p=0,0056), häufiger Anti-SSA-positiv (83 vs. 64 %; p=0,008) und hatten seltener eine fokale Sialadenitis in der kleinen Speicheldrüsenbiopsie (69 vs. 83 %; p=0,02). Die Patienten ohne ausgeprägte objektive Trockenheit (n=113) waren im Vergleich ebenfalls jünger (51 vs. 58 Jahre; p<0,001) und häufiger Anti-SSA-positiv (79 vs. 63 %; p=0,002). In beiden Gruppen wurden keine Unterschiede bezüglich der Krankheitsaktivität verzeichnet. Fazit: Die SjS-Patienten mit keiner oder wenig ausgeprägter subjektiver bzw. objektiver Mund- bzw. Augentrockenheit waren im Schnitt jünger, erhielten – vermutlich aufgrund eines akuteren Krankheitbeginns – rascher ihre Diagnose und waren öfter Anti-SSA-positiv. Vor allem bei frühem Beginn sollte von Rheumatologen daher auch bei weitgehendem Fehlen typischer Trockenheitsmerkmale die Diagnose eines primären SjS nicht ausgeschlossen werden.

***Quelle:*** *RMD Open 2023; 9(4): e003291*

SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES

# Nicht unerheblicher Overlap mit systemischer Sklerose

Bislang gibt es nur limitierte Evidenz zum Overlap von systemischem Lupus erythematodes (SLE) mit systemischer Sklerose (SSc), auch da entsprechende Studien eine Reihe unterschiedlicher Falldefinitionen nutzten. US-amerikanische Rheumatologen um Virginia D. Steen, Washington D.C., wendeten nun in ihrer monozentrischen, retrospektiven Studie die neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für SLE aus 2019 an, um SSc-SLE-Fälle in der SSc-Kohorte ihrer Klinik zu definieren.

In der Studie wurden die Daten einer SSc-Kohorte neu auf das mögliche Erfüllen der ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für SLE aus 2019 ausgewertet. Es wurden demografische Daten, Laborwerte, klinische Merkmale und die Mortalität von SSc-SLE-Oberlap-Patienten mit solchen mit alleiniger SSc verglichen. Von den 402 analysierten SSc-Patienten erfüllten letztlich immerhin 40 (10 %) die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für SLE. Eine neuropsychiatrische und renale Beteiligung waren selten. Eine initiale SLE-Diagnose wurde angegeben bei 43 % der SSc-SLE-Patienten im Vergleich zu 7 % der alleinigen SSc-Patienten (p<0,001). SSc-SLE-Patienten waren im Vergleich häufiger weiblich und wiesen öfter eine limitiert kutane SSc auf. Die Prävalenz von Anti-U1RNP-Antikörpern betrug 30 % bei den SSc-SLE-Patienten gegenüber 6,6 % bei solchen mit alleiniger SSc (p<0,001).

Während des Follow-up verstarben 12 (30 %) der SSc-SLE-Patienten und 81 (22 %) der reinen SSc-Patienten, ohne dass dies zu einer Differenz im Überleben im Log-rank-Test führte (p=0,404). Als Fazit lässt sich somit ziehen, dass 10 % der SSc-Patienten auch die SLE-Klassifikationskriterien erfüllten. Diese Patienten zeichnen sich durch einen distinkten demografischen, serologischen und klinischen Phänotyp aus, weisen aber ähnlich schwere SSc-spezifische Endorganschädigungen und eine mit alleiniger SSc vergleichbare Mortalität auf. Umgekehrt sollten SLE-Patienten mit Raynaud-Phänomen auf SSc-spezifische Autoantikörper und eine Sklerodermie-assoziierte Organbeteiligung untersucht werden. ❍

***Quelle:*** *Arthritis Care Res 2023; doi: 10.1002/acr.25235*

# Therapiereduktion ist häufig mit Schüben verbunden

Die Therapieziele beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) schließen den Lupus Low Disease Activity Status (LLDAS), Remission und vollständige Remission ein. Ob die Therapie nach dem Erreichen dieser Ziele reduziert werden kann und ob dies aus einer Vollremission heraus sicherer im Vergleich zum LLDAS ist, war unklar. Jiacai Cho, Singapur, und Kollegen der Asia-Pacific Lupus Collaboration untersuchten in einer multinationalen Kohortenstudie das Risiko für Schübe nach einem Tapering gegenüber einer Therapiefortführung, und welche Rolle das Ausmaß der Remission (voll vs. klinisch vs. LLDAS) hierfür spielt.

In die Studie wurden an 25 Zentren in 13 Ländern 4.106 Patienten (im Mittel 39,5 Jahre) mit stabilem SLE bei ≥1 Visite rekrutiert, in die Analyse gingen 3.002 (73,1 %) ein (92,2 % Frauen, 88,1 % asiatisch). Der stabile SLE wurde kategorisiert als LLDAS (SLEDAI-2K ≤4, PGA ≤1 und Prednisolon ≤7,5 mg/Tag), DORIS-Remission (klinisch SLEDAI-2K 0, PGA <0,5 und Prednisolon ≤5 mg/Tag) oder volle Remission auf Therapie (SLEDAI-2K 0, PGA <0,5 and Prednisolon ≤5 mg/Tag). Als Tapering galt jede Dosisreduktion von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva (nicht bDMARDs). Verglichen wurden Flares im SELENA-SLEDAI Flare Index (SFI) bei der Folgevisite nach dem Tapering. Mit Hilfe von generalisierten Schätzgleichungen und Cox-proportionalen Risikomodellen erfolgte ein Vergleich von Flares in Abhängigkeit vom Ausgangsstatus (LLDAS, klinische oder volle Remission).

Von 9.863 Visiten mit unveränderter Therapiefortführung kam es bei 1.121 (11,4 %) zu einem Flare bei der nächsten Visite (221, 19,7 % davon schwer). Von 3.277 Visiten mit Tapering kam es bei 557 (17,0 %) zu einem Flare bei der Folgevisite (120, 21,5 % davon schwer). Ein Tapering war gegenüber der Therapiefortführung mit einem höheren Flarerisiko assoziiert (Odds Ratio, OR 1,24; p=0,0005). Von 2.095 Tapering-Versuchen erfolgten 860 (41,1 %) im LLDAS, 596 (28,4 %) in Remission und 639 (30,5 %) in Vollremission. Tapering im LLDAS (OR 1,37; p=0,029) oder in Remission (OR 1,45; p=0,013) hatte ein größeres 1-Jahres-Flarerisiko gegenüber der Vollremission. Tapering im LLDAS (Hazard Ratio, HR 1,24; p=0,016) oder in Remission (HR 1,30; p=0,0054) war im Vergleich zur Vollremission überdies mit einer signifikant kürzeren Zeit bis zum Flare assoziiert. Ein LLDAS, RemissionVollremission für ≥6 Monate vor dem Tapering reduzierte das Risiko für einen Flare bei der nächsten Visite und nach ≥1 Jahr. Beim Therapieabbau ist also Vorsicht angezeigt, die besten Chancen bestehen bei voller Remission (klinisch und serologisch) für ≥6 Monate. ❍

***Quelle:*** *Lancet Rheumatol 2023; 5(10): e584-e593*

SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES

# Neue EULAR-Empfehlungen 2023 publiziert

Beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) war verbunden mit den Risiken einer langfristigen Glukokortikoid (GK)-Therapie, neu zugelassenen Medikamenten wie Anifrolumab und Voclosporin sowie neuen Therapiestrategien ein Update der EULAR-Empfehlungen zwingend. Ferner standen deren Vereinfachung und Vereinheitlichung im Fokus. Nachdem die neuen Empfehlungen von einer 43-köpfigen EULAR Task Force aus Rheumatologen (und Nephrologen) um Dimitrios T. Boumpas, Athen (Griechenland) zunächst auf dem EULAR in Mailand vorgestellt wurden, erfolgte nun deren Publikation.

In fünf „Overarching Principles" wird festgehalten, dass SLE ein multidisziplinäres, individualisiertes Management (inkl. Shared Decisison Making und Patientenschulung) erfordert, die Krankheitsaktivität bei jeder klinischen Visite mit validierten Scores erfasst werden sollte (Untersuchung auf Organschäden mindestens 1x jährlich), dass zur Verbesserung des Langzeitoutcomes nicht-pharmakologische Interventionen (Sonnenschutz, Rauchstopp, gesunde/ausgewogene Ernährung, körperliche Aktivität, Knochengesundheit) wichtig sind und dass pharmakologische Interventionen an Patientencharakteristika, der Art und Schwere der Organbeteiligung, Therapierisiken, Komorbiditäten, dem Risiko für progressive Organschäden und der Patientenpräferenz auszurichten sind. Last but not least sind eine frühen SLE-Diagnose (inkl. Serologie), regelmäßiges Screening (Organbeteiligung, v. a. Nephritis), sofortiger Begin einer am Ziel Remission (oder niedrigen Krankheitsaktivität) ausgerichteten Therapie und strikte Therapieadhärenz essenziell für die Prävention von Schüben und Organschäden, die Verbesserung der Prognose sowie der Lebensqualität.

## Weniger Glukokortikoide, Biologika aufgewertet, neu: Anifrolumab

Insgesamt werden „nur" 13 Empfehlungen ausgesprochen: 1) Hydroxychloroquin (HCQ) wird, falls nicht kontraindiziert, für alle Patienten empfohlen (1b/A) mit einer Zieldosis von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag (2b/B), mit individueller Anpassung gemäß dem Risiko für Schübe (2b/B) und retinale Toxizität. 2) Glukokortikoide (GK), wenn erforderlich, werden dosiert gemäß Art und Schwere der Organbeteiligung (2b/C) und sollten auf eine Erhaltungsdosis von ≤5 mg/Tag reduziert (2a/B), und, falls möglich, abgesetzt werden. Bei mäßig bis schwer erkrankten Patienten können i.v. Methyprednisolon (MP)-Pulse (125-1.000 mg/Tag für 1-3 Tage) erwogen werden (3b/C). 3) Bei Patienten, die auf HCQ nicht ansprechen (allein oder in Kombination mit GK), oder GK nicht in den akzeptablen Bereich reduzieren können, sollten immunsuppressive/-modulierende Medikamente wie Methotrexat (MTX, 1b/B), Azathioprin (AZA, 2b/C) oder Mycophenolat Mofetil (MMF, 2a/B) und/oder bDMARDs (Belimumab [BEL], Anifrolumab [ANI]; jeweils 1a/A) erwogen werden *(Abb. 1)*.

4) Bei Patienten mit organ- oder lebensbedrohender Erkrankung sollte i.v. Cyclophosphamid (CYC, 2b/C) erwogen werden, in refraktären Fällen kann Rituximab (RTX, 2bC) erwogen werden. 5) Die Therapie einer aktiven Hauterkrankung sollte Topika (GK, Calcineurin-Inhibitoren [CNI]) (2b/B), Antimalariamittel (HCQ, CQ) (1a/A), und/oder falls erforderlich systemische GK (4/C) beinhalten, in der Zweitline Anifrolumab (1a/A), Belimumab (1a/B), MTX (1b/B) oder MMF (4/C). 6) Beim aktiven neuropsychiatrischen SLE sollten GK und Immunsuppressiva für entzündliche Manifestationen (1b/A) und Plättchenhemmer bzw. Antikoagulanzien für atherothrombotische/Antiphopholipid (aPL)-assoziierte Manifestationen (2b/C) erwogen werden.

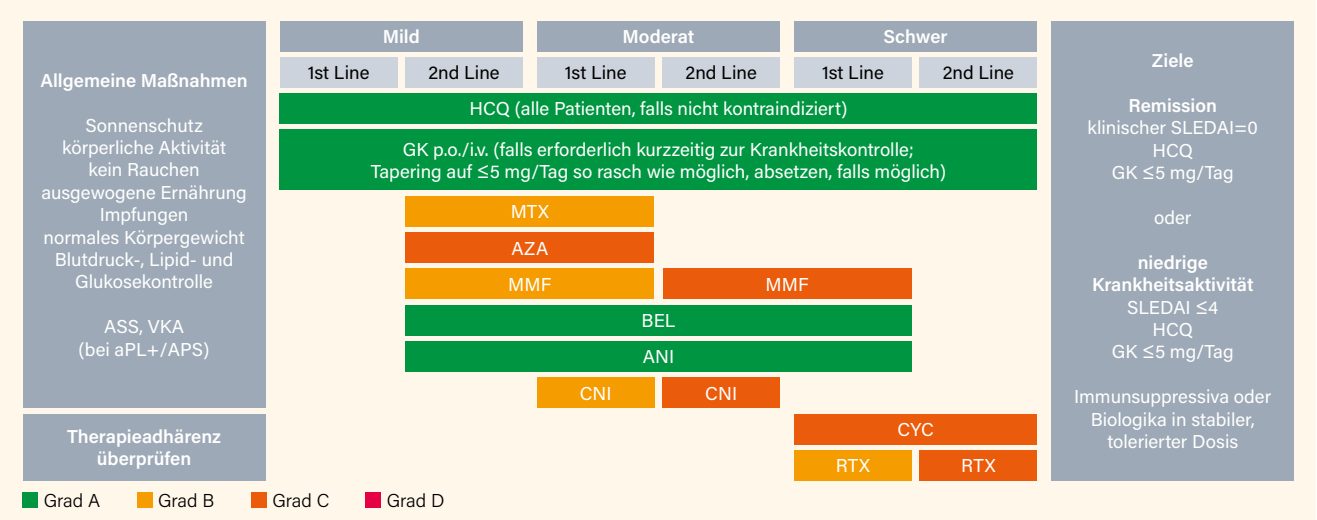



***Abb. 1:*** *Therapie des nicht-renalen SLE*

7) Zur Akuttherapie der schweren autoimmunen Thrombozytopenie sollten hochdosierte GK (inkl. i.v.-MP-Pulse) (4/C) mit oder ohne i.v. Immunglobulin G (4/C) und/oder RTX (2b/B) und/oder hochdosiertes i.v. CYC (4/C), gefolgt von einer Erhaltung mit RTX (2b/B), AZA (2b/C), MMF (2b/C) oder Ciclosporin (4/C) erwogen werden.

## Lupusnephritis: Belimumab und Voclosporin sind neu dabei

8) Patienten mit aktiver proliferativer LN sollten niedrigdosiertes (EuroLupus) i.v. CYC (1a/A) oder MMF (1a/A) und GK (i.v. MP-Pulse, gefolgt von niedriger dosierten oralen GK) erhalten; eine Kombinationstherapie mit Belimumab (entweder mit CYC oder MMF) (1b/A) oder CNI (vor allem Voclosporin [VOC] oder Tacrolimus [TAC], kombiniert mit MMF) (1a/b) sollte erwogen werden *(Abb. 2)*. 9) Nach einem renalen Ansprechen sollte die Therapie der LN mindestens 3 Jahre andauern (2b/B); initial mit MMF allein oder in Kombination mit Belimumab oder einem CNI behandelte Patienten sollten auf diesen Medikamenten bleiben (1a/A), während MMF oder AZA bei jenen, die initial CYC allein (1a/A) oder in Kombination mit Belimumab (1a/A) erhielten, CYC ersetzen sollten. 10) Bei Patienten mit hohem Risiko für Nierenversagen (definiert als reduzierte GFR, histologischer Nachweis einer granulären Halbmondbildung als Zeichen einer rasch-progressiven Glomerulonephritis oder fibrinoide Nekrose oder schwere interstitielle Entzündung) kann hochdosiertes (NIH-Regime) i.v. CYC (1a/A) in Kombination mit i.v. MP-Pulsen in Betracht gezogen werden.

11) Bei SLE-Patienten, die eine anhaltende Remission erreichen, kann ein graduelles Tapering erwogen werden, beginnend mit dem Entzug von GK (2a/B). Es wird aber darauf hingewiesen, dass bei LN besondere Vorsicht angebracht ist, erste Versuche sollten erst nach 3-5 Jahren Therapie mit IS/bDMARDs unternommen werden. 12) SLE assoziiert mit Antiphospholipidsyndrom (APS) sollte nach einem ersten arteriellen oder unprovozierten venösen thrombotischen Ereignis langfristig mit Vitamin K-Antagonisten (VKA) gemanagt werden (1b/B); niedrigdosiertes ASS (75-100 mg/Tag) sollte bei SLE/non-APS-Patienten mit Hochrisiko-aPL-Profil erwogen werden (2a/B). Es wird auf mögliche antithrombotische Effekte von HCQ hingewiesen, direkte orale Antikoagulanzien (DOAK) sind zu vermeiden. 13) Immunisierungen zur Prävention von Infektionen (HZV, HPV, Influenza, COVID-19, Pneumokokken), ein Management der Knochengesundheit, Nieren- und kardiovaskulärer Schutz sowie Screening auf Malignitäten sollten durchgeführt werden (5/D).

## Wichtige Neuerungen im Überblick

Steroide wirken bei SLE gut, sind aber mit exzessiven Kollateralschäden verbunden und daher besser g als Rescue- bzw. Bridging-Therapie geeignet, bei längerem Einsatz sollte die Dosis 5 mg/Tag (nicht wie zuvor 7,5) nicht übersteigen. Die höchsten Empfehlungsgrade erhalten die beiden bDMARDs Belimumab und (neu) Anifrolumab, die ohne Umweg direkt nach HCQ (also ohne vorherige Immunsuppressiva) gegeben werden können; primäres Ziel ist die frühe Reduktion des Steroidbedarfs! Zwar werden die bDMARDs bei Patienten mit aktiven Hauterkrankung nur in der Zweitlinie empfohlen, gerade für Anifrolumab ist hier künftig noch mit einer Aufwertung zu rechnen. Bei schwerem SLE dürften künftig noch andere Optionen wie die Kombination aus CYC und RTX sowie verstärkt die CAR-T-Zell-Therapie diskutiert werden. Bei LN sind die wichtigsten Veränderungen seit 2019 (LN-Empfehlungen), dass nicht zwischen Klasse III/IV und V unterschieden wird, und Belimumab oder CNI (vor allem Voclosporin) bei allen LN-Patienten als Add-on-Therapie erwogen werden sollten. Es gibt keine klare Präferenz für Belimumab oder Voclosporin, ersteres hat potenziell Vorteile in puncto Sicherheit, Schubprävention, bei nicht zu schwerer Proteinurie und bei extrarenalem Lupus, letzteres in Bezug auf höhere Remissionsraten und Steroideinsparung, vor allem bei schwerer Proteinurie sind rasche Effekte zu erwarten. Für die Renoprotektion sind auch die SGLT2-Inhibitoren zu diskutieren, für eine breitere Berücksichtigung es fehlt aber derzeit noch an Evidenz aus Studien.

***Quelle:*** *Ann Rheum Dis 2023; doi: 10.1136/ard-2023-224762*

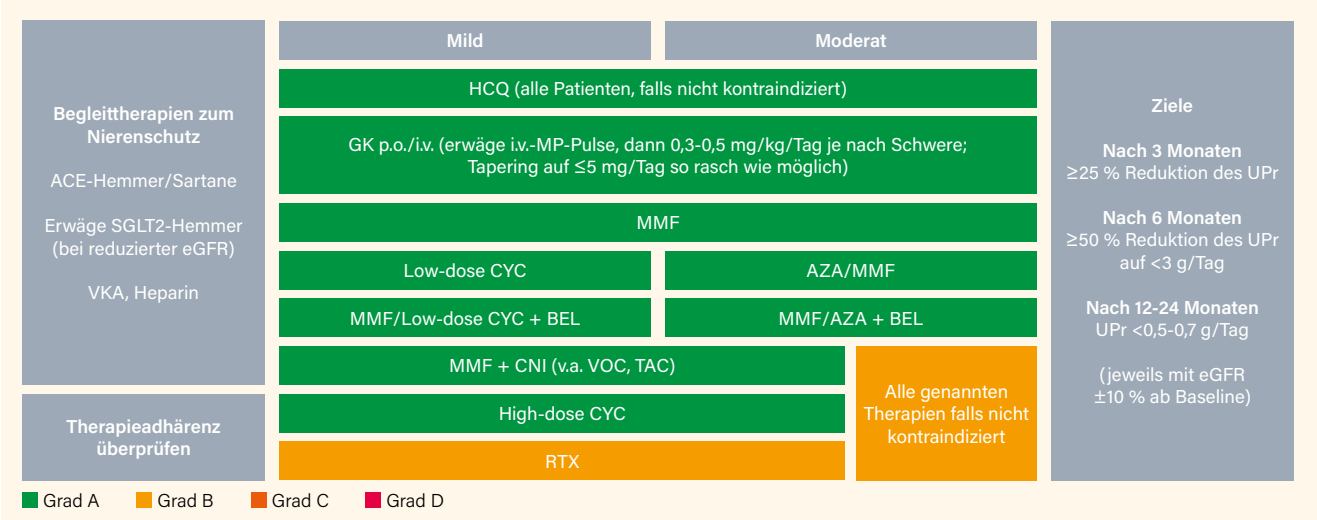



***Abb. 2:*** *Therapie der Lupusnephritis*

ACR-JAHRESTAGUNG 2023

# San Diego: „First look“ auf selektierte Highlights

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, wie schon auf dem EULAR waren „große“ Phase-III-Studien 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 nur bedingt überzeugte. Für die axiale Spondyloarthritis (axSpA) und Psoriasis-Arthritis (PsA) wurden zwei erfolgreiche Phase-III-Studien 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 Tyrosinkinase (TYK)-2-Inhibitor TAK-279 präsentiert – für eine genauere Bewertung ist es aber noch zu früh.

Bei den Vaskulitiden war das Highlight sicherlich die Phase-III-Studie MANDARA zu dem Interleukin (IL)-5-Rezeptorinhibitor Benralizumab (mit Mepolizumab als aktiver Kontrolle). Überaus positive Daten generierte eine Phase-II-Studie zu dem auch beim Sjögren-Syndrom (SjS) erfolgreich geprüften BAFF-Rezeptorinhibitor Ianalumab bei SLE. Weiter im Fokus (auch jenseits des SLE) war die CAR-T-Zelltherapie. Beim SjS lieferte eine Phase-II-Studie vielversprechende Daten zu dem CD40-Antikörper Iscalimab sowie zwei weitere 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 und Tocilizumab als die wohl aussichtsreichten Therapieoptionen. ❍

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

# Neues Therapieprinzip ante portas

Bei der rheumatoiden Arthritis (RA) lässt sich bei der großen Mehrzahl der Patienten heutzutage eine Remission erreichen. Dennoch wären neue Medikamente willkommen. Ein recht interessanter Kandidat könnte der auch bei SLE und Sjögren-Syndrom untersuchte BLyS/APRIL-Inhibitor Telitacicept sein, der von einer primär chinesischen Expertengruppe um Qing Zuraw, San Francisco (USA), jetzt in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie auch bei RA geprüft wurde. Ein weiterer Aspirant ist der in einer Phase-II-Studie evaluierte, monoklonale IgG1-Antikörper Nipocalimab, der an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) bindet und zirkulierende IgG-Serumspiegel einschließlich pathogener Autoantikörper senkt. Auch darüber hinaus bot der ACR Convergence einige interessante Studien zur RA.

Das gegen BLyS/APRIL gerichtete Fusionsprotein Telitacicept wurde in einer 24-wöchigen Phase-III-Studie mit Open-label-Extension bis Woche 48 untersucht: 479 Patienten mit mäßiger bis schwerer RA und unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat (MTX) wurden im Verhältnis 3:1 auf s.c. Telitacicept 1x wöchentlich 160 mg (n=360) oder Placebo (n=119) randomisiert, in Woche 25 wechselten die Placebo-Patienten auf Telitacicept (für weitere 24 Wochen). Die Baseline-Charakteristika beider Gruppen waren vergleichbar mit Ausnahme höherer CRP-Spiegel im Telitacicept-Arm (22,86 vs. 17,29 mg/l). Primä-

rer Endpunkt war der Anteil von Patienten mit einem ACR20-Ansprechen in Woche 24, sekundäre Endpunkte u. a. das ACR50-Ansprechen, der DAS28-ESR und die radiologische Progression (mTSS).

## Telitacicept womöglich auch Option bei RA

Im primären Endpunkt ACR20 zeigten sich zu Woche 24 signifikante Vorteile von Telitacicept (60,0 vs. 26,9 %; p<0,001), dasselbe galt für das ACR50-Ansprechen (21,4 vs. 5,9 %) und die Reduktionen ab Baseline im DAS28-ESR (-1,58 vs. -0,97; p<0,001) sowie die individuellen Komponenten der ACR-Kriterien. Signifikant mehr Patienten zeigten unter Telitacicept 160 mg keine radiologische Progression (ΔmTSS ≤0) in Woche 24 verglichen mit Placebo (90,2 vs. 66,4 %; p<0,001). Auch kam es signifikant seltener zur Progression von Gelenkschäden. Die Inzidenzen für therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse (TEAE), schwere AE, zum Abbruch führende TEAE und Infektionen waren unter Telitacicept und Placebo vergleichbar, es gab keine Todesfälle. (1)

Genaue Aussagen zum Potenzial von Telitacicept in dieser Indikation sind derzeit noch schwierig. So scheint der Wirkeintritt etwas Zeit zu brauchen und es bleibt abzuwarten, wann ein Plateau erreicht wird und wie hoch dieses ausfällt (ein ACR50-Ansprechen von ca. 20 % nach 24 Wochen ist in diesem bDMARD/tsDMARD-naiven Kollektiv wenig überzeugend). Weitere Phase-III-Studien bleiben abzuwarten.

## Nipocalimab: Potenzial schwer abschätzbar

Zu Nipocalimab stellte ein internationales Team um Peter C. Taylor, Oxford (Großbritannien), die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Phase-IIa-Studie IRIS-RA vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus könnte der IgG1-Antikörper vor allem bei seropositiver RA (i. e. ACPA+) durchaus von Interesse sein. In der Proof-of-Concept-Studie wurden 53 ACPA- oder RF-positive Patienten mit mäßiger bis schwerer RA (SJC/TJC ≥6) und ≥1 fortgeschrittener Therapie (68 % Frauen, im Mittel 59 Jahre) im Verhältnis 3:2 für 10 Wochen entweder auf i.v. Nipocalimab 15 mg/kg alle 2 Wochen (n=33) oder Placebo (n=20) randomisiert. Die Baseline-Charakteristika waren vergleichbar, diesmal war jedoch der CRP-Ausgangswert im Placebo-Arm etwas höher. Im primären Endpunkt, der Veränderung im DAS28-CRP zu Woche 12, zeigte sich unter Nipocalimab eine numerisch größere Reduktion (-1,17 vs. -0,62, Δ -0,45; p=0,224). Auch erreichten mehr Patienten gegenüber Placebo ein Ansprechen gemäß ACR20 (45,5 vs. 20 %), ACR50 (15,2 vs. 5 %), ACR70 und ACR90. 21,2 vs. 10,0 % der Patienten gelangten in eine DAS28-CRP-Remission (Δ 9,9 %; p=0,456). Das Sicherheitsprofil von Nipocalimab war akzeptabel, die Wirksamkeit bewegte sich aber auf einem eher mäßigen Niveau (besser könnte es bei Patienten mit hohem ACPA-Titer aussehen). (2)

## Kurzes Update zu JAK- und TNFα-Inhibitoren

Nachdem die Sicherheitsdebatten um die Januskinase (JAK)-Inhibitoren etwas abgeebbt sind, sei kurz auf eine chinesische Phase-II-Studie von Chanyuan Wu, Peking, und Kollegen zu dem neuen JAK-1-Inhibitor LNK01001 eingegangen. Nach csDMARD-Versagen bei 156 RA-Patienten geprüft, zeigte sich unter der höheren 24 mg-Dosis nach 12 Wochen ein gutes ACR20/50/70-Ansprechen von 73,1, 42,3 und 23,1 %, bis Woche 24 steigen diese Werte noch weiter an (ACR20 91 %). (3) Ähnlich wie bei Peficitinib ist nicht damit zu rechnen, dass dieser JAK-1-Inhibitor jemals auf den europäischen Markt kommt.

Die Frage, ob bei Patienten mit RA-assoziierter interstitieller Lungenerkrankung (ILD) generell auf TNFα-Inhibitoren (TNFi) verzichtet werden sollte, kann letztlich auch eine Propensity Score-gematchte US-amerikanische Studie von Bryant England, Omaha, und Kollegen mit je 237 neu mit TNFi oder Non-TNFi/tsDMARDs behandelten RA-ILD-Patienten nicht abschließend klären, eine Risikoerhöhung in puncto respiratorischer und Gesamtmortalität war unter TNFi nach 3 Jahren aber nicht auszumachen – eher im Gegenteil. (4)

Reichlich Diskussionsstoff boten die 3-Jahres-Daten der von Siri Lillegraven, Oslo (Norwegen), und Kollegen vorgestellten ARCTIC REWIND-Studie. Bei 98 RA-Patienten in stabiler tiefer Remission war der Therapieabbau von TNFi (bis zum Entzug) gegenüber deren stabilen Fortführung über 3 Jahre hinweg mit mehr Schüben (85 vs. 25 %) und signifikant niedrigeren Remissionsraten (Boolean 2.0) assoziiert. Auch wenn nach dem Absetzen zumeist wieder eine Remission erreicht wurde (81 %), scheint für eine Reihe von Patienten doch eine Dosisreduktion des TNFi (z. B. Halbierung oder Drittelung) gegenüber dem starren völligen Entzug zielführender zu sein. (5)

Last but not least zu einer von Russell Ross, Atlanta (USA), und Kollegen präsentierten Phase-Ib-Pilotstudie mit 10 RA-Patienten, die ungenügend auf s.c. Etanercept 50 mg angesprochen hatten. Diese wechselten auf eine 25 (!) mg-Dosis, die aber mit einem Nanotopografie-Mikronadelsystem (NTM) über 1,25 h intralymphatisch appliziert wurde (1x/Woche für 12 Wochen, danach 2-wöchentlich oder monatlich über bis zu 36 Wochen). Trotz reduzierter Dosis sank der DAS28-CRP binnen 12 Wochen von 5,40 auf 3,55, Schmerzen gingen um 77 % zurück – das gute Therapieergebnis blieb auch bei reduzierter Applikationsfrequenz erhalten. Das Verfahren ist für die Zukunft überaus spannend, ein Teil der Patienten führte die Applikation sogar zuhause durch. (6)

***Quellen:***

1 *ACR Convergence 2023; Late Breaking-Abstract L20*
2 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0839*
3 *ACR Convergence 2023; Late Breaking-Poster L09*
4 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1582*
5 *ACR Convergence 2023; Late Breaking-Poster L07*
6 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0838*

PSORIASIS-ARTHRITIS

# Nächster TYK2-Inhibitor am Start, wichtige Neuigkeiten zu bewährten Therapien

Im Gegensatz zum EULAR gab es auf der ACR-Jahrestagung durchaus eine Reihe interessanter Studien zur Psoriasis-Arthritis (PsA). Während die Phase-III-Studie zum Tyrosinkinase-2 (TYK-2)-Inhibitor Deucravacitinib noch läuft, stellte eine internationale Gruppe um Alan J. Kivitz, Duncansville (USA), die Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-IIb-Studie zu einem weiteren selektiven TYK-2-Inhibitor, TAK-279, vor. Des Weiteren wurde eine Phase-III RCT (INVIGORATE-2) zu einer i.v.-Formulierung von Secukinumab präsentiert. Weitere Erkenntnisse gibt es aus der deutschen MUST-Studie zur Kombination von Ustekinumab und Methotrexat (MTX) sowie aus der FOREMOST-Studie zu Apremilast bei oligoartikulärer PsA.

Der orale TYK-2-Inhibitor TAK-279 hatte kürzlich bei Psoriasis in einer Phase-IIb-Studie gute Ergebnisse geliefert. In San Diego wurden nun die Daten einer 12-wöchigen Studie bei PsA nachgelegt. In der multizentrischen Phase-IIb-Studie wurden 290 Patienten mit aktiver PsA trotz NSAR-, DMARD- oder Biologika-Vorbehandlung (Symptome für ≥6 Monate, die CASPAR-Kriterien erfüllend, SJC/TJC ≥3) im Verhältnis 1:1:1:1 für 12 Wochen auf 1x täglich TAK-279 5 mg (n=71), 15 mg (n=75), 30 mg oder Placebo (jeweils n=72) randomisiert. 245 schlossen die Studie ab (die Baseline-Charakteristika waren vergleichbar, außer niedrigerer TJC in 30 mg-Gruppe; 58,6 % mit Psoriasis ≥3 % KOF, PASI zu Baseline 6,2; 32,1 % bDMARD-erfahren [20,7 % TNFi]; Baseline-hsCRP 7,0 mg/l, 45,9 % mit hsCRP ≥3 mg/l). Primärer Endpunkt war das ACR20-Ansprechen zu Woche 12. Letzterer wurde mit TAK-279 15 mg und 30 mg gegenüber Placebo signifikant erreicht (53,3 und 54,2 vs. 29,2 %; je p=0,002). Dasselbe galt für das ACR50-Ansprechen (26,7 und 26,4 vs. 15,5 %; p=0,005 bzw. p=0,009), numerische Vorteile zeigten sich auch im ACR70 *(Abb. 1)*. Das PASI 75-Ansprechen war am höchsten unter der 30 mg-Dosis (45,7 %) gegenüber den anderen Dosen (28,3 % [15 mg]; p=0,101) und Placebo (15,4 %; p=0,002). Bei guter Verträglichkeit fanden sich therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse (TEAE) unter der 30 mg-Dosis häufiger (40,3 vs. 15,3 % unter Placebo), zum Abbruch führten sie aber selten (6,9 %). Am häufigsten kam es unter TAK-279 zu Nasopharyngitis, Infekten der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und Ausschlägen, nicht aber zu schweren TEAE wie opportunistischen Infektionen oder schweren kardiovaskulären Ereignissen (MACE). Genaueres wird sich erst nach einer etwaigen Phase-III-Studie sagen lassen – auch ist das Feld bei der PsA bereits recht voll. (1)

## Update zu Secukinumab und Izokibep

Ebenfalls ein Team um Alan J. Kivitz prüfte eine i.v.-Formulierung von Secukinumab bei PsA, die für einige ausgewählte Patienten eine sinnvolle Alternative sein könnte (obwohl, auch aus ärztlicher Sicht sicher weiterhin die s.c.-Applikation zu präferieren ist). In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Parallelgruppen-Studie wurden 381 Patienten mit aktiver PsA gemäß den CASPAR-Kriterien (Symptome für ≥6 Monate, TJC78/SJC76 ≥3) im Verhältnis 1:1 auf i.v. Secukinumab (initial 6 mg/kg, dann 3 mg/kg alle 4 Wochen; n=191) oder Placebo (n=190) randomisiert. Zu Woche 16 wechselten oder blieben die Patienten auf i.v. Secukinumab 3 mg/kg Q4W bis Woche 52 (je ca. 90 % schlossen die Studie ab). Primärer Endpunkt war das ACR50-Ansprechen zu Woche 16, sekundäre Endpunkte u. a. eine minimale Krankheitsaktivität (MDA), der PASI 90 und die Resolution von Enthesitis bzw. Daktylitis.

Unter i.v. Secukinumab erreichten zu Woche 16 mehr Patienten ein ACR50-Ansprechen (NRI, 31,4 vs. 6,3 %; p<0,0001), ab Woche 20 stieg dieses auch in der darauf umgestellten Gruppe rasch an und resultierte zu Woche 52 in vergleichbaren Ansprechraten (as observed, Secukinumab, 58,0 %; Placebo/Secukinumab 64,0 %) *(Abb. 2)*. Ebenso schnitt die neue i.v.-Formulierung zu Woche 16 in den sekundären Endpunkten signifikant besser ab und nach 52 Wochen waren die Outcomes dann vergleichbar (z. B. je ca. 54 % mit MDA, 80 bzw. 78 % mit PASI 90, 90 und 87 % bzw. 78 und 76 % ohne Daktylitis respektive Enthesitis). Bis Woche 16 wurden keine relevanten Unterschiede bezüglich aller/schwerer AE verzeichnet, bis Woche 52 kam es unter i.v. Secukinumab bei 63,4, 5,9 und 1,9 % der

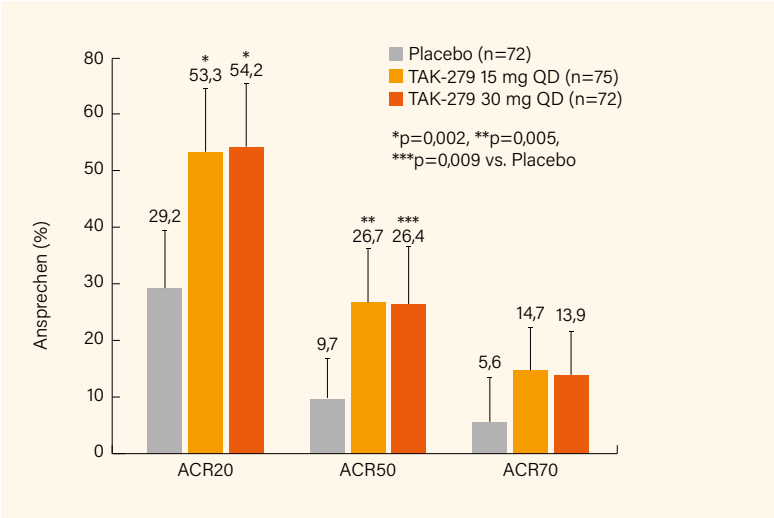



***Abb. 1:*** *ACR20/50/70-Ansprechen auf TAK-279 15 und 30 mg/Tag (vs. Placebo) nach 12 Wochen in Phase-II-Studie (1)*

Patienten zu jedweden, schweren bzw. zu einem Abbruch führenden AE. Die i.v.-Therapie war somit effektiv und verträglich, eine Zulassung seitens der FDA ist bereits erfolgt. (2)

Kurz erwähnt sei an dieser Stelle Izokibep, ein neuartiger niedermolekularer IL-17A-Inhibitor, der auf dem EULAR 2022 mit spektakulären 16-Wochen-Daten einer Phase-II-Studie von sich reden machte. Philip J. Mease, Seattle (USA), und Kollegen stellten jetzt die Daten von 59 Patienten auf Izokibep 80 mg Q2W (kontinuierlich oder ab Woche 16) vor, die bei Studienende ein Follow-up von 46 Wochen erreicht hatten. 65 bzw. 71 % erzielten ein ACR70-Ansprechen, 57 bzw. 67 % eine MDA, jeweils über 70 % einen PASI 100 und ca. 80 % eine Resolution der Enthesitis. Angesichts einer sehr guten Verträglichkeit wird in einer laufenden Phase-IIb/III-Studie auch eine 160 mg-Dosis getestet, mit deren Ergebnissen ist Ende 2024 zu rechnen. (3)

## Ustekinumab übergangsweise mit MTX kombinieren

Häufig wird MTX bei aktiver PsA als First-line-DMARD-Therapie eingesetzt, dessen Nutzen (bei erforderlicher Eskalation) in Kombination mit bDMARDs ist aber sehr fraglich. In der deutschen Prüfer-initiierten, randomisierten, placebokontrollierten MUST-Studie war kürzlich bei 173 Patienten mit aktiver PsA (41 % Frauen, im Mittel 48 Jahre, SJC66 8, TJC68 12, DAS28-CRP 4,5, PASI 2,6, >50 % mit Enthesitis, >20 % mit Daktylitis) untersucht worden, ob Ustekinumab in Kombination mit MTX (entweder neu verordnet oder beibehalten, n=78) Vorteile gegenüber einer Ustekinumab-Monotherapie (plus Placebo, n=79) bietet. Weder für neu verordnetes noch weiter verabreichtes MTX war dabei ein Zusatznutzen gegeben. Jetzt warfen Michaela Köhm, Frankfurt/M., und Kollegen in einer neuen Analyse nochmal einen genaueren Blick darauf, ob bei neu eingeführtem Ustekinumab der Entzug von MTX das frühe Therapieansprechen (DAPSA, DAS28) in den ersten 16 Wochen beeinflusst.

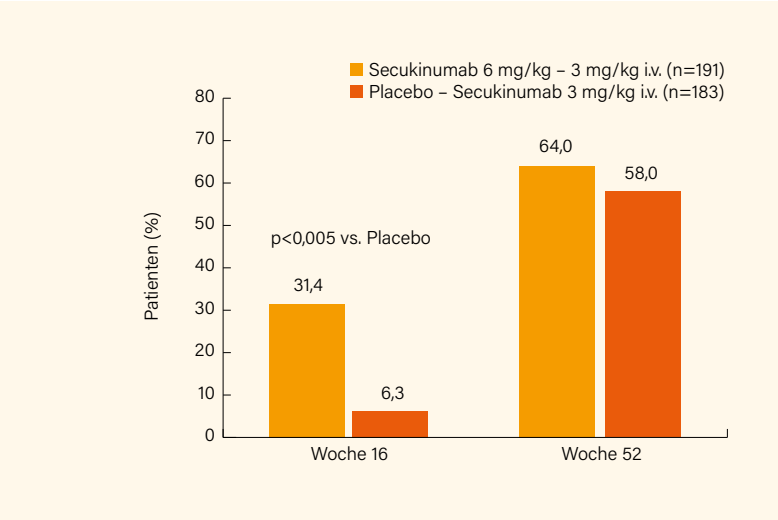



***Abb. 2:*** *ACR50-Ansprechen auf Secukinumab i.v. in Woche 16 (vs. Placebo) und Woche 52 in Phase-III-Studie (2)*

Tatsächlich war in der Subgruppe mit MTX-Vortherapie (n=80) dessen Absetzen gegenüber der Fortführung mit einem selteneren Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität (LDA) bzw. Remission im DAS28-CRP (21,6 vs. 25,6 %) und vor allem DAPSA (10,8 vs. 25,6 %) nach 4 Wochen assoziiert. Zu Woche 16 bzw. 24 hatten die Ansprechraten ohne oder mit MTX ein vergleichbares Niveau erreicht. Während insgesamt eine Kombination mit MTX also keinen Zusatznutzen hat, kann dessen temporäre Fortführung über bis zu 12 Wochen bei Neueinstellung auf Ustekinumab (bis dieses ausreichend wirkt) durchaus sinnvoll sein. (4)

## Apremilast wirksam bei oligoartikulärer PsA

Trotz erheblicher Krankheitslast wurde die oligoartikuläre PsA oft stiefmütterlich behandelt. Mit der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-IV-Studie FOREMOST wurde von Philip J. Mease, Seattle (USA), und internationalen Kollegen jetzt erstmals eine solche Studie in diesem Patientenkollektiv vorgelegt. 308 Patienten mit früher PsA (≤5 Jahre, im Mittel 10 Monate; Alter 51 Jahre, 40 % auf csDMARD) und limitierter Gelenkbeteiligung zu Baseline (TJC68 >1, aber ≤4, SJC66 ≤4) wurden im Verhältnis 2:1 für 24 Wochen auf Apremilast (n=203) oder Placebo (n=105) randomisiert mit „early escape" in Woche 16. Primärer Endpunkt war der prozentuale Anteil von Patienten, die in Woche 16 einen modifizierte MDA-Gelenkscore erreichten (SJC ≤1 und TJC ≤1 sowie 3/5 Kriterien). Sekundäre Endpunkte waren eine cDAPSA-Remission (≤4) oder -LDA (>4 bis ≤13), globales Patientenurteil (PtGA) ≤20, Schmerzen (VAS) ≤15, gutes oder mäßiges PASDAS-Ansprechen und der PsAID-12.

Im Ergebnis erreichten 33,9 vs. 16,0 % der Patienten den primären MDA-Endpunkt in Woche 16 (p=0,0008). Signifikante Vorteile von Apremilast bestätigten sich auch in den sekundären Endpunkten. Insgesamt 87 % der Patienten hatten ≤4 aktive Gelenke zu Baseline. Eine Post-hoc-Analyse zeigte ein vergleichbares MDA-Gelenkansprechen bei Patienten mit 2-4 aktiven Gelenken zu Baseline (34,4 vs. 17,2 %) wie in der Gesamtpopulation. Nur im Placebo-Arm stieg in dieser Gruppe der Anteil von Patienten mit einem Progress zu >4 aktiven Gelenken bis Woche 16. Somit wurde eine bessere Krankheitskontrolle mit Apremilast nachgewiesen (5), ein aktiver MTX-Kontrollarm (bei csDMARD-naiven Patienten) wäre aber wünschenswert gewesen. ❍

***Quellen:***

1 *ACR Convergence 2023; Late Breaking-Poster L12*
2 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0776*
3 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1688*
4 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1440*
5 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1691*

AXIALE SPONDYLOARTHRITIS

# Neue i.v.-Formulierung von Secukinumab besteht Praxistest

Die ganz großen Neuigkeiten zur axialen Spondyloarthritis (axSpA) waren in San Diego eher nicht zu finden. Auch wenn sich die i.v.-Applikation nicht der allergrößten Beliebtheit erfreut, könnte Secukinumab nach einer von Atul Deodhar, Portland (USA), und Kollegen vorgestellten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie bald für einige Patienten auch i.v. eine alternative Option sein. Von Interesse waren ferner Registerdaten zum kardiovaskulären Risiko unter TNFα- vs. Interleukin (IL)-17-Inhibitoren sowie zur Sicherheit von TNFα-Inhibitoren (TNFi) in der Schwangerschaft.

Zunächst zur INVIGORATE-1-Studie, in der 526 Patienten mit aktiver röntgenologischer (r-)axSpA (n=413) oder nicht-röntgenologischer (nr-)axSpA (n=113) (alle Patienten hatten Rückenschmerzen für ≥6 Monate mit Beginn vor dem 45. Lebensjahr; r-axSpA gemäß den modifizierten New York-Kriterien, nr-axSpA gemäß den ASAS-Kriterien und positivem MRT und/oder erhöhtem hsCRP) im Verhältnis 1:1 für 16 Wochen auf i.v. Secukinumab (6 mg/kg zu Baseline, danach 3 mg/kg alle 4 Wochen) oder Placebo randomisiert wurden. Ab Woche 16 wechselten die Placebo-Patienten auf i.v. Secukinumab, die anderen setzten ihre i.v.-Therapie bis Woche 52 fort.

Den primären Endpunkt eines ASAS40-Ansprechen in Woche 16 erreichten unter Secukinumab und Placebo 40,9 vs. 22,9 % der Teilnehmer (p<0,001) *(Abb.)*. Bis Woche 52 erreichten 66,8 bzw. 74,9 % der durchgehend mit i.v. Secukinumab bzw. von Placebo auf i.v. Secukinumab gewechselten Patienten das ASAS40-Kriterium *(Abb.)*. Ein ähnliches Bild zeigte sich auch für die sekundären Endpunkte, so erreichten in Woche 52 unter Secukinumab und Placebo/Secukinumab z. B. 34,4 und 30,9 % eine ASDAS-CRP inaktive Erkrankung sowie 32,3 und 31,9 % eine ASAS partielle Remission, der Rückgang im BASDAI ab Baseline betrug -4,03 bzw. -4,22 Punkte. Die 52-wöchige Behandlung erwachsener axSpA-Patienten mit i.v. Secukinumab erwies sich als effektiv und sicher, das Sicherheitsprofil entsprach der s.c.-Applikation. Die Zulassung der i.v.-Formulierung in den USA erfolgte am 6. Oktober, jedoch dürfte sie nur bei ausgewählten Patienten eine Rolle spielen. (1)

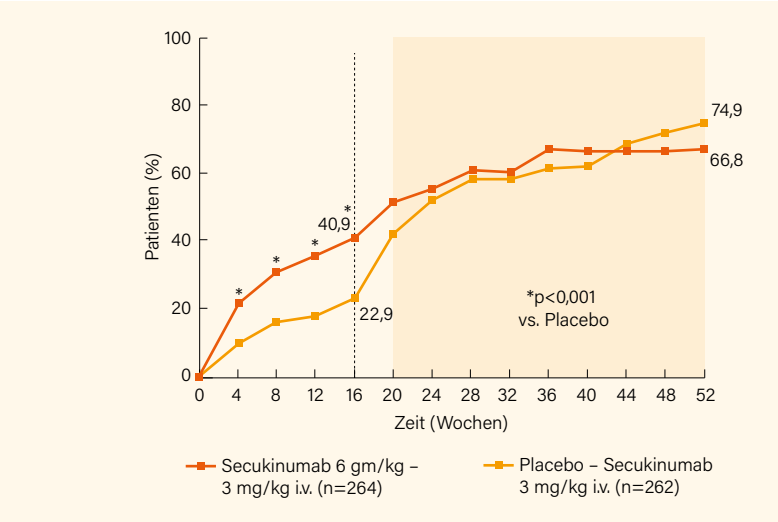



***Abb.:*** *ASAS40-Ansprechen auf Secukinumab i.v. im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 in Phase-III-Studie (1)*

## Aktuelle Daten zur TNFα-Blockade

Bei r-axSpA-Patienten sind potenziell positive bDMARD-Effekte auf das kardiovaskuläre (CV) Risiko nur unzureichend erfasst. Anhand einer südkoreanischen Kohorte von 43.502 Patienten mit r-axSpA-Diagnose (ab 2010) und ohne CV-Ereignisse (Myokardinfarkte oder Schlaganfälle) in der Anamnese wurde von Oh Chan Kwon, Seoul (Südkorea), und Kollegen eine bevölkerungsbasierte Studie zum Vergleich des CV-Risikos unter TNFi und IL-17-Inhibitoren (IL-17i) sowie gegenüber keiner bDMARD-Exposition initiiert. Die Inzidenzraten von CV-Ereignissen in Perioden mit bDMARD-Nicht-Exposition, TNFi-Exposition und IL-17i-Exposition betrugen 18,66, 8,92 und 12,87 pro 10.000 Personenjahre. Gegenüber keiner bDMARD-Exposition war die TNFi-Exposition mit einem signifikant niedrigeren CV-Risiko assoziiert (adjustierte Hazard Ratio [HR] 0,697; 95% KI 0,499–0,974), während dies bei IL-17i-Exposition nicht der Fall war (adj. HR 0,958; 95% KI 0,133–6,888). Das Risiko für CV-Ereignisse unterschied sich aber andererseits auch nicht signifikant zwischen IL-17i und TNFi (adj. HR 1,373, 95% KI 0,188–10,029). TNFi senkten somit das CV-Risiko von r-axSpA-Patienten um ca. 30 % und stärker als IL-17i. (2)

Zu guter Letzt zur von Anna Molto, Paris (Frankreich), und Kollegen präsentierten emulierten Zielpunktstudie BioGRIC, in der bei 2.082 Frauen mit Einzelschwangerschaften (1.503 mit axSpA) ein TNFi während der Schwangerschaft weitergeführt (28 %) oder abgesetzt wurde (72 %). TNFi waren nicht mit negativen Einflüssen auf die Schwangerschaft oder den Fötus assoziiert, senkten aber das Risiko für schwere, hospitalisierungspflichtige Infektionen in der und bis zu 6 Wochen nach der Schwangerschaft (0,2 vs. 1,3 %). (3)

***Quellen:***

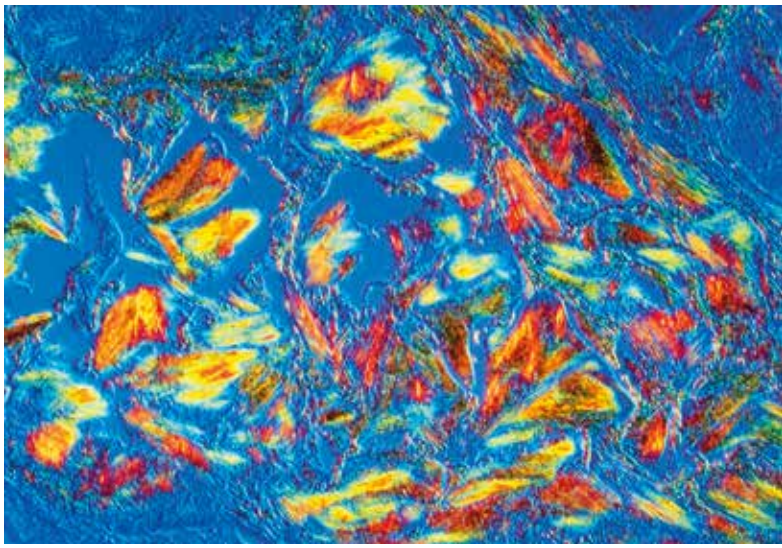
1 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 2545*
2 *ACR Convergence 2023; Late Breaking-Poster L11*
3 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0477*

GICHTARTHRITIS

# Mögliche Vorteile eines selektiven URAT1-Inhibitors

Eigentlich ist mit den vorhandenen Therapieoptionen Allopurinol und Febuxostat in den meisten Fällen eine gute Einstellung des Serum-Harnsäurespiegels in den Zielbereich und langfristiges Abklingen der Gichtarthritis erreichbar – auch wenn es in der Praxis oft an der Adhärenz hapert. Nachdem auf dem EULAR 2023 sehr positive Daten einer 3-monatigen Phase-IIb-Studie zum Einsatz des neuen, selektiven URAT1-Inhibitors AR882 präsentiert wurden, legte jetzt eine internationale Studiengruppe um Robert T. Keenan, Chapel Hill (USA), in San Diego mit einer globalen Phase-II Proof-of-Concept-Studie nach, in der die Reduktion klinisch sichtbarer Tophi bei Gichtpatienten unter AR882 und Allopurinol über 6 Monate prospektiv verglichen wurde.

In der im Rahmen einer Late Breaking-Abstractsession vorgestellten Studie wurden 42 Gichtpatienten mit subkutanen Tophi im Verhältnis 1:1:1 für 6 Monate auf jeweils 1x täglich AR882 75 mg, AR882 50 mg plus Allopurinol oder Allopurinol (bis zu) 300 mg randomisiert. Caliper-Messungen der Tophi erfolgten alle 4 Wochen über 6 Monate hinweg, zudem wurde eine Bildgebung mittels DECT zu Baseline und nach 6 Monaten durchgeführt. Primärer Wirksamkeits-Endpunkt der Studie war der Rückgang des Serum-Harnsäurespiegels (sUA) zu Monat 3, sekundäre Endpunkte waren die Auflösung der Ziel-Tophi und die Reduktion des Kristallvolumens der Ziel-Tophi von Baseline bis Monat 6. Über den Studienzeitraum wurde zudem die Sicherheit inklusive Vitalzeichen und EKG erfasst.



## Stärkere Tophiauflösung unter AR882 versus Allopurinol

In der Intention-to-Treat (ITT)-Population rangierte der Baseline-sUA-Spiegel in den drei Therapiegruppen zwischen 9,1 (AR882 75 mg) und 9,6 mg/dl. Zu Monat 3 wurden die sUA-Spiegel auf im Mittel 4,5 (AR882 75 mg), 4,7 (AR882/Allopurinol) und 6,1 (Allopurinol) mg/dl abgesenkt, entsprechend einer Reduktion um 49,6, 49,9 und 34,9 %. Im 75 mg AR882-Arm erreichten nach 3 Monaten 86 % bzw. 64 % der Gichtpatienten die sUA-Zielwerte von <6 respektive <5 mg/dl, in der 50 mg AR882 plus Allopurinol-Gruppe waren es 77 % und 69 %. Seltener wurden diese sUA-Zielbereiche mit der Allopurinol 300 mg-Standarddosis erreicht (46 % <5 und 23 % <6 mg/dl). Zu Monat 6 erreichten 4 Patienten (29 %) in der AR882 75 mg-Gruppe eine vollständige Auflösung von zumindest einem Tophus im Vergleich zu jeweils nur einem Patienten im AR882 50 mg plus Allopurinol- und alleinigen Allopurinol-Arm (je 8 %). In der AR882 75 mg-Gruppe zeigte sich ferner eine größere Reduktion des gesamten Harnsäure-Kristallvolumens (-30,7 %, -8,3 $cm^3$) gegenüber der Kombinationstherapie (-31,5 %, -0,9 $cm^3$) oder Allopurinol allein (-16,8 %, -1,2 $cm^3$) von Baseline bis Monat 6 in der DECT (die Ausgangswerte waren in ersterer Gruppe am höchsten). In der DECT fand sich darüber hinaus nach 6 Monaten unter AR882 75 mg ein Rückgang des Gesamt-Harnsäurekristallvolumens der Füße und Knöchel um 68 %. Es wurden unter AR882 keine schweren unerwünschten Ereignisse (UE) verzeichnet, auch keine Nieren- oder Leberabnormitäten. Die häufigsten UE waren Gichtschübe, zu den milden bzw. moderaten UE zählten Diarrhöe, Kopfschmerzen und obere Atemwegsinfekte. Die Rate von Gichtschüben schien unter den AR882-Therapien etwas geringer als in der Allopurinol-Gruppe zu sein.

## Kompakt

In dieser Phase-II-Studie zeigte der neuartige URAT1-Inhibitor AR882 über 6 Monate hinweg eine sichere und effektive Senkung des Harnsäurespiegels, häufigere völlige Auflösung von Tophi und starke Verminderung des gesamten Kristallvolumens bei Gichtpatienten. Im Verbund mit der zuvor präsentierten (größeren) Phase-IIb-Studie deutet sich an, dass AR882 eine bessere Wirksamkeit und größere Sicherheit im Vergleich zu bislang verfügbaren Therapien bieten könnte, sowohl bei Patienten mit klinischen als auch subklinischen Kristallablagerungen. Zunächst bleiben aber die künftigen Phase-III-Daten abzuwarten, auch konnte sich nach erfolgter Zulassung mit Lesinurad ein erster Vertreter dieser Substanzklasse später in der Praxis nicht durchsetzen.

***Quelle:*** *ACR Convergence 2023, Late Breaking-Abstract L15*

ANCA-ASSOZIIERTE VASKULITIDEN

# Positive Phase-III-Studie bei EGPA, Update zum PEXIVAS-Protokoll

Bei den Vaskulitiden hielten sich die Neuigkeiten zu Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis und Polymyalgia rheumatica in Grenzen, daher soll hier primär auf die ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) eingegangen werden. Eine französische Real-life-Studie von Benjamin Terrier, Paris, und Kollegen lässt Zweifel aufkommen, ob das PEXIVAS-Protokoll mit reduzierter Glukokortikoid (GK)-Dosis bei schwerer AAV bei allen Patienten sicher ist. Gescheitert ist in einer Phase-III-Studie der Versuch, mit einem Statin die Atherosklerose-Progression bei AAV aufzuhalten. Von Erfolg gekrönt war hingegen die von Peter A. Merkel, Philadelphia (USA), und Kollegen vorgestellte Phase-III-Studie MANDARA zum Einsatz des Interleukin (IL)-5-Rezeptorinhibitors Benralizumab bei refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).

Zunächst zur EGPA, bei der orale GK und Immunsuppressiva (IS) weiterhin die Basis der Standardversorgung (SoC) darstellen. Ihr Langzeitgebrauch ist allerdings mit unerwünschten Ereignissen assoziiert und auch Rezidive sind relativ häufig. In der multizentrischen, 52-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Parallelgruppen-Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie MANDARA wurde bei EGPA-Patienten auf SoC die Effektivität und Sicherheit von Benralizumab und dem IL-5-Inhibitor Mepolizumab (das einzige für EGPA zugelassene Medikament) untersucht bzw. verglichen. In die Studie eingeschlossen wurden 140 erwachsene Patienten (im Mittel 52,3 Jahre, 60 % Frauen) mit dokumentierter EGPA basierend auf Asthma und Eosinophilie plus ≥2 weiteren EGPA-Merkmalen und anamnestisch rezidivierender/refraktärer Erkrankung, die eine stabile Therapie mit oralen GK (≥7,5 mg/Tag) mit/ohne stabile immunsuppressive Therapie für ≥4 Wochen vor Randomisierung erforderte. Im Verhältnis 1:1 wurden die Patienten auf s.c. Benralizumab 1x 30 mg oder Mepolizumab 3x 100 mg alle 4 Wochen für 52 Wochen randomisiert, orale GK wurden nach erreichter Krankheitskontrolle reduziert. Primärer Endpunkt war der Anteil von Patienten in Remission (definiert als Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] =0 und GK-Dosis ≤4 mg/Tag) sowohl in Woche 36 als auch Woche 48..

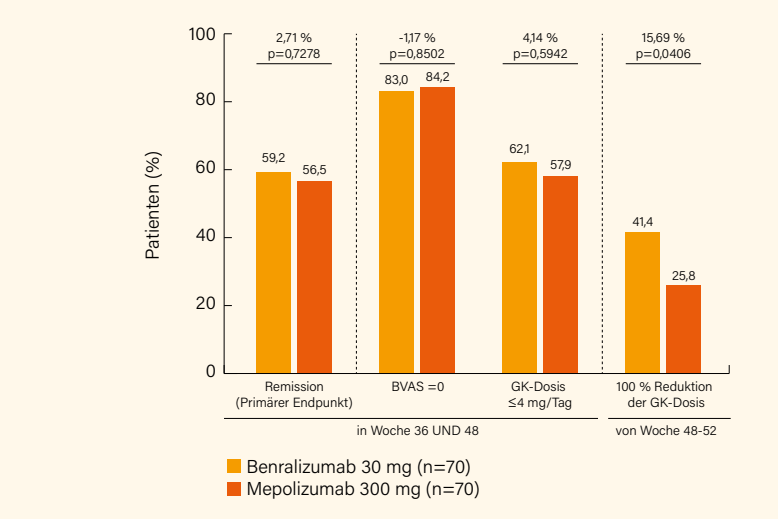



***Abb.:*** *Ergebnisse der Phase-III-Studie MANDARA zum Vergleich von Benralizumab und Mepolizumab bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer EGPA (1)*

## Benralizumab auf dem Weg zur EGPA-Zulassung

Im Ergebnis betrug die adjustierte Remissionsrate zu sowohl Woche 36 als auch 48 59,2 % unter Benralizumab im Vergleich zu 56,5 % unter Mepolizumab (Δ 2,71 %, 95% KI -12,54 bis 17,96; p=0,7278), die Nichtunterlegenheit von Benralizumab gegenüber Mepolizumab (bei einer vordefinierten Marge von -25 %) bestätigend. Einen isolierten BVAS =0 erreichten 83,0 vs. 84,2 %, eine GK-Dosis ≤4 mg/Tag 62,1 vs. 57,9 % der Patienten. Im Hinblick auf eine 100 %-Reduktion der GK-Dosis (initial betrug diese 11 mg/Tag) von Woche 48-52 zeigte sich sogar ein signifikanter Vorteil von Benralizumab (41,4 vs. 25,8 %; p=0,041) *(Abb.)*, etwas häufiger gelang auch eine Reduktion um ≥50 % (86,1 vs. 73,9 %). Bezüglich sekundärer Endpunkte wie erreichte und anhaltende Remission, Steroidbedarf oder klinischer Nutzen zeigten sich jeweils vergleichbare Raten. Die Rezidivrate betrug in beiden Gruppen 30 %. Zu unerwünschten Ereignissen (UE) kam es bei 90,0 % der Patienten unter Benralizumab im Vergleich zu 95,7 % unter Mepolizumab, meist handelte es sich um COVID-19 (21,4 vs. 27,1 %), Kopfschmerzen (17,1 vs. 15,7 %) und Arthralgien (17,1 vs. 11,4 %). Schwerwiegende UE wurden bei 5,7 vs. 12,9 % der Teilnehmer beobachtet, nur bei 2 Mepolizumab-Patienten führten diese zum Therapieabbruch. Die Nichtunterlegenheit von Benralizumab versus Mepolizumab (in Kombination mit SoC) in puncto Remission einschließlich eines häufiger erreichten völligem Absetzen von GK bei rezidivierender/refraktärer EGPA wurde somit bei guter Verträglichkeit bestätigt, einer Zulassung dürfte (außer der formal fehlenden „echten" Placebogruppe) nichts im Wege stehen. (1)

## Wie sicher ist das PEXIVAS-Regime im Praxisalltag?

Auch bei schwerer Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA) sind (in Kombination mit Rituximab [RTX] oder Cyclophosphamid [CYC]) GK Basis der

Therapie. In der PEXIVAS-Studie war die Nichtunterlegenheit eines dosisreduzierten GK-Regimes in puncto Tod und terminale Niereninsuffizienz (ESRD) bei weniger schweren Infektionen belegt worden. Jedoch beinhaltete der primäre Endpunkt nicht Progress oder Rezidive und es wurde zumeist CYC zur Remissionsinduktion eingesetzt – in der Subgruppe mit RTX gab es einen Trend für ein erhöhtes Risiko von Tod oder ESRD. Eine retrospektive multizentrische Studie verglich nun das PEXIVAS- (53,8 %) mit dem GK-Standardregime (46,2 %) bei 234 Patienten mit schwerer GPA (n=148) und MPA (n=93). Primärer Endpunkt waren Tod, ESRD und Progression vor Remission (mit Therapieintensivierung) oder Rezidiv, diesen erreichten binnen 12 Monaten 26,5 % der Patienten, 33,3 % unter dem PEXIVAS- vs. 18,5 % unter dem Standardregime (p=0,016).

In einer multivariaten Analyse war das reduzierte GK-Regime signifikant mit dem primären Endpunkt assoziiert (Hazard Ratio, HR 1,72; 95% KI 1,08-2,74), nicht jedoch mit einem erhöhten Risiko für Tod oder ESRD (HR 1,62; 95% KI 0,82-3,19). Es gab keine signifikante Differenz bei schweren Infektionen nach einem Jahr (20,6 vs. 15,7 %, p=0,427). Nach Propensity Score-Matching war die reduzierte GK-Dosis im Trend mit einem häufigeren Erreichen des primären Endpunkts verbunden (HR 1.57; 95% KI 0,93-2,64). Patienten der Subgruppe auf dem PEXIVAS-Regime mit Kreatinin-Spiegeln >300 µmol/l erreichten öfter den primären Endpunkt (Rate Ratio, RR 2,14; 95% KI 1,14-4,03). Dasselbe galt für die mit RTX behandelte Subgruppe (HR 1,61; 95% KI 0,94-2,77), die auch ein höheres Risiko für Tod oder ESRD aufwies (HR 2,42; 95% KI 1,04-5,66).

Vor allem bei Patienten mit hohen Kreatinin-Spiegeln oder mit RTX als Induktionstherapie muss somit mit einem erhöhten Risiko unter dem GK-dosisreduzierten PEXIVAS-Regime gerechnet werden. (2)

## Mit Statin gegen Atherosklerose-Progression bei AAV?

Nur kurz erwähnt sei eine ebenfalls von Benjamin Terrier, Paris (Frankreich), und Kollegen vorgestellte randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der eine Primärprävention schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) mit Rosuvastatin 20 mg/Tag bei 111 AAV-Patienten (55 % Männer, im Mittel 55 Jahre) in Remission über 24 Monate untersucht wurde mit der Carotis-Intima-Media-Dicke (cIMD) als subklinischem Marker für Atherosklerose (und damit das subsequente MACE-Risiko). Im primären Endpunkt, der cIMD-Veränderung über 24 Monate, zeigte sich ebenso wenig eine signifikante Differenz (p=0,89) wie bezüglich der Anzahl von Plaques (p=0,94); nur der LDL-Cholesterin- und hsCRP-Spiegel wurden unter dem Statin jeweils signifikant gesenkt. (3) ❍

***Quellen:***
1 *ACR Convergence 2023; Late Breaking-Poster L14*
2 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0725*
3 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0858*

IGG4-ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN

# Welche Therapie kann bei Remission abgesetzt werden?

Bei den IgG4-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 Linyi Peng, 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 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) und Physician's Global Assessment (PGA), die Serum-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:*** *ACR Convergence 2023, Late Breaking-Abstract L16*

SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES

# Ianalumab als potenzielle neue Therapieoption

Beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) besteht die berechtigte Hoffnung, dass sich in den kommenden Jahren zu Belimumab und Anifrolumab noch weitere Biologika hinzugesellen. Über einen heißen Kandidaten, das gegen BLyS/APRIL gerichtete TACI-Fusionsprotein Telitacicept, wurde bereits anlässlich das EULAR 2023 berichtet. Sehr vielversprechend sind auch die in San Diego von einer internationalen Gruppe um Nan Shen, Shanghai (China), präsentierten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Daten zu dem BAFF-R(Rezeptor)-Inhibitor Ianalumab. Auch zur Lupusnephritis und zum kutanen Lupus gibt es frühe Ergebnisse zu neuen Therapiekandidaten, weiter positive Daten gibt es zur CAR-T-Zell-Therapie.

Das auch beim Sjögren-Syndrom aussichtsreiche Ianalumab wurde in einer multizentrischen Phase-II-Parallelgruppenstudie geprüft, vorgestellt wurden zunächst nur die Ergebnisse einer Interimsanalyse zu 67 Patienten mit moderatem bis schwerem aktivem SLE (ANA ≥1:80, ≥4 von 11 der 1997er ACR-Klassifikationskriterien erfüllend, mit einem SLEDAI-2K-Score ≥6 und ≥1 BILAG-2004 A- oder ≥2 B-Scores inklusive einer Aktivität in mukokutanen und/oder muskuloskelettalen Domänen), die die 28-wöchige verblindete Studienphase abgeschlossen haben. Diese waren im Verhältnis 1:1 auf s.c. 300 mg Ianalumab 1x monatlich (n=34) oder Placebo (n=33) randomisiert worden. Primärer 28-Wochen-Endpunkt war ein Komposit aus einem SLE Responder Index (SRI)-4-Ansprechen (Woche 28) in Kombination mit einem Predniso(lo)n-Tapering auf ≤5 mg/Tag oder ≤ die Baseline-Dosis zu Woche 16 und ein Verbleiben in diesem Bereich bis Woche 28. Sekundäre Endpunkte waren u. a. moderate bis schwere BILAG-2004 (≥1 A or ≥2 B)-Flares und der Lupus Low Disease Activity State (LLDAS).

## Erste Daten zeigen hohes SRI-4-Ansprechen

Ianalumab war sicher und wurde gut vertragen ohne therapieassoziierte Drop-outs oder schwere unerwünschte Ereignisse (SAE). Zu Baseline wurden im Ianalumab- und Placeboarm folgende medianen Baseline-Werte verzeichnet: SLEDAI-2K-Score 10 (6-32) vs. 10 (4-18) und Predniso(lo)n-Dosis 10 mg (0-30) vs. 10 mg (0-27,5). Bei allen mit dem BAFF-R-Inhibitor behandelten Patienten kam es zu einer markanten Depletion zirkulierender CD19+ B-Zellen (in Woche 28 median 1 Zelle/µl [0-3]). Unter Ianalumab wurde in Woche 28 ein SRI-4-Ansprechen von >70 % erreicht, die mittlere Therapiedifferenz gegenüber Placebo (n=24 vs. 8) betrug 48,2 % (90% KI 30,2-64,7) *(Abb.)*, auch der primäre Komposit-Endpunkt wurde erreicht (von fast 45 %), entsprechend einer mittleren Therapiedifferenz vs. Placebo von 34,5 % (90% KI 19,2-49,4). Überdies fand sich unter Ianalumab eine geringere Rate moderater bis schwerer Flares (44 vs. 64 %), ebenso war die Zeit bis zum Flare länger. Auch wurde häufiger ein LLDAS erreicht. Des Weiteren kam es unter Ianalumab zu einem Rückgang von Anti-dsDNA- und Anti-C1q-Antikörpertitern sowie Anstieg der C3/C4-Komplementspiegel. Diese vorläufigen Ergebnisse können sich durchaus sehen lassen: Ein gutes SRI-4-Ansprechen, dies auch in Kombination mit einer anhaltenden Steroidreduktion, eine ausgeprägte B-Zell-Depletion sowie Verbesserung von Markern der Autoimmunität bei bislang guter Verträglichkeit. Die vollständigen Phase-II-Daten bleiben noch abzuwarten, ein Phase-III-Studienprogramm (SIRIUS-SLE 1 & 2 und SIRIUS-LN) wurde bereits initiiert. (1)

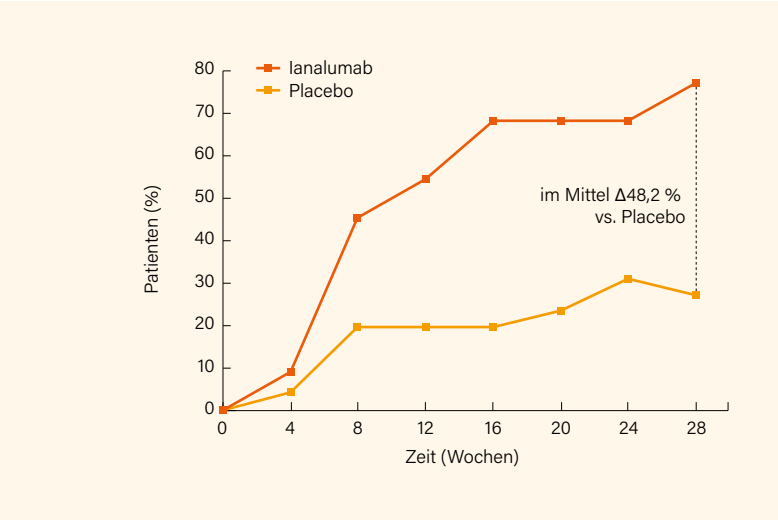



***Abb.:*** *SRI-4-Ansprechen auf Ianalumab bei SLE-Patienten bis Woche 28 in Phase-II-Studie (1)*

## Weitere Neuigkeiten bei SLE und Lupusnephritis

Nur kurz eingegangen sei auf eine Reihe weiterer Studien. So stellten April Jorge, Boston (USA), und Kollegen eine emulierte Zielpunktstudie mit Propensity Score (PS)-Matching zu den Effekten oraler Antidiabetika – SGLT2- und DPP4-Inhibitoren – bei insgesamt 96.511 SLE- und Lupusnephritis (LN)-Patienten (im Mittel 57 Jahre, 89 % Frauen, 35 % chronische Niereninsuffizienz) vor. In der Kohorte fanden sich 426 bzw. 865 Anwender von SGLT2- und DPP4-Inhibitoren, darunter 154 bzw. 270 mit LN. Wie nach früheren Daten zu erwarten, waren SGLT2- gegenüber DPP4-Inhibitoren Inhibitoren mit einem signifikant geringeren Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE; Hazard Ratio, HR 0,69) und renale Progression (HR 0,71) assoziiert. In der LN-Subgruppe traf dies nur auf MACE zu (HR 0,58), bei der renalen Progression zeigten sich numerische Vorteile. Eine prospektive Studie zu SGLT2-Inhibitoren bei SLE sowie LN wäre weiter wünschenswert. (2)

Heißester Kandidat bei LN ist sicherlich der neue Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab, erste Phase-III-Daten der REGENCY-Studie könnten Ende nächsten Jahres anstehen, auf jene der Phase-III-Studie ALLEGORY beim SLE muss noch bis 2025 gewartet werden. Derweil gibt es erste Hinweise aus der von Kenneth Kalunian, San Diego (USA), und Kollegen präsentierten klinischen Phase-Ib-Studie EQUALISE, dass auch der Anti-CD6-Rezeptor-Antikörper Itolizumab (s.c. 1,6 mg/kg Q2W) bei aktiver, proliferativer LN effektiv sein könnte. Daten zu 17 LN-Patienten weisen auf ein in Kombination mit MMF und Steroiden gutes renales Gesamtansprechen (83 % in Woche 36) und eine mediane Reduktion des Urin-Protein/Kreatinin-Ratio um 72 % hin. Auf eine weitere Exploration ist zu hoffen. (3) Weiter positive Langzeitremissions- und Sicherheitsdaten zur CAR-T-Zell-Therapie präsentierten Georg Schett, Erlangen, und Kollegen – auch ein Erhalt der Impftiter wurde belegt. (4) Eine spanische Phase-I/II-Studie, die Giulio Cavalli, Basel (Schweiz), vorstellte, untersuchte jetzt mit YTB323 eine schnell herzustellende CAR-T-Zell-Therapie. Den präliminären Daten zufolge war das Verfahren sicher und lieferte bislang gute Therapieergebnisse bei 3 schwer refraktären SLE-Patienten (darunter 2 mit LN) – weitere (Langzeit-)Daten hierzu bleiben abzuwarten. (5)

Zuletzt noch kurz zu einer von Fareeda Hosein, Princeton (USA), und Kollegen als Late Breaking-Abstract vorgestellten randomisierten, doppelblinden, placebokotrollierten Phase-Ib-Studie zu dem neuartigen oralen Toll-like-Rezeptor (TLR)-7/8-Inhibitor Afimetoran. Dieser zeigte bei 13 Patienten mit kutanem LE (CLE) in einer Dosierung von 30 mg bei einem vorteilhaften Sicherheitsprofil eine frühe (ab Woche 4) und dann fortgesetzt bis Woche 16 anhaltende Reduktion des CLASI-A-Scores (-7,6 vs. -1,2). Eine weitere Exploration ist geplant, auch eine Phase-IIb-Studie bei SLE ist bereits angelaufen. (6) ❍

***Quellen:***

1 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 2487*
2 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1579*
3 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1496*
4 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 0607*
5 *ACR Convergence 2023; Late Breaking-Poster L13*
6 *ACR Convergence 2023; Late Breaking-Abstract L17*

DERMATOMYOSITIS

# Neuartiger Behandlungsansatz am Horizont

Die wohl interessanteste Studie zu den entzündlichen Myositiden präsentierte wieder einmal eine US-amerikanischen Gruppe um Rohit Aggarwal, Pittsburgh. Erste Daten dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie zu dem selektiven Anti-Interferon (IFN)β-spezifischen monoklonalen Antikörper Dazukibart (PF-06823859) bei Patienten mit mäßiger bis schwerer refraktärer Dermatomyositis (DM) waren bereits auf dem EULAR in Mailand als Poster gezeigt worden, jetzt wurde noch eine zweite, größere Kohorte mit dominanter Hautbeteiligung besprochen.

In der Phase-II-Studie wurden 18 Patienten mit muskulär betonter, mäßiger bis schwerer, refraktärer DM (z. B. Manual Muscle Testing [MMT]-8 ≤136/150, globales Arzturteil [PhGA] ≥3 auf VAS 0-10; Versagen auf ≥2 Immunsuppressiva/Immunmodulatoren inkl. IVIG) für 12 Wochen im Verhältnis 1:1 auf i.v. Dazukibart 600 mg (Tag 0, Woche 4 und 8) oder Placebo randomisiert. Zu den Endpunkten in dieser „MP"-Kohorte zählten u. a. der Total Improvement Score (TIS) und die Veränderung im MMT-8 und PhGA von Baseline bis Woche 12. Die „SP"-Kohorte umfasste 57 Patienten mit hautbetonter mäßiger bis schwerer, refraktärer DM (mit Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index Activity [CDASI-A]-Score ≥14 und Versagen auf ≥1 systemische Standardtherapie). Diese wurden für 12 Wochen auf i.v. Dazukibart 150 oder 600 mg (Tag 0, Woche 4 und 8) oder Placebo randomisiert. Hier wurde der Eintritt der Wirksamkeit anhand der Veränderung des CDASI-A, 5D-Itch, Dermatology Quality of Life Index (DLQI) und SF-36 von Baseline bis Woche 12 evaluiert.

In der MP-Kohorte zeigten sich im TIS ab Woche 4 über die Zeit zunehmende numerische Vorteile von Dazukibart vs. Placebo (in Woche 12 56,4 vs. 36,9; Δ19,4, 90% KI -1,8 bis 40,7); eine Sensitivitätsanalyse ergab eine nominale statistische Signifikanz (p=0,0497). Numerische bzw. nominal signifikante Vorteile zeigten sich auch im Patientenurteil (PtGA, ab Woche 1), MMT-8 und Kreatinkinase (CK)-Wert (jeweils ab Woche 4). Vorteile waren ferner auch im HAQ-DI und der extramuskulären Aktivität erkennbar. In der SP-Kohorte zeigte sich eine Differenzierung von Placebo ab Woche 4 im CDASI-A für die 150 und 600 mg-Dosis (Placebo-adjustiertes Δ ab Baseline -13,19 bzw. -12,35; p=0,0006 bzw. p=0,0004). Noch früher (ab Woche 1) stellte sich eine Verbesserung des Juckreiz (5D-Itch) unter der 600 mg-Dosis ein (Placebo-adjustiertes Δ ab Baseline p=0,0359), ab Woche 4 auch im DLQI und SF-36 (mentale Komponente).

Bei guter Verträglichkeit zeigte sich somit in diesem refraktären DM-Kollektiv ein gutes, rasches Ansprechen (das ein schnelleres Steroidtapering erlauben würde), eine weitere Exploration des IFNβ-Inhibitors wäre sicherlich wünschenswert. ❍

***Quelle:*** *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 2576*

SJÖGREN-SYNDROM

# Positive Phase-II-Daten zweier neuer Therapiekandidaten

Beim aktiven Sjögren-Syndrom (SjS) sind klare Fortschritte zu verzeichnen. So wird der BAFF-(Rezeptor)-Inhibitor Ianalumab derzeit in zwei Phase-III-Studien geprüft und sowohl mit dem BLyS/APRIL-Inhibitor Telitacicept als auch dem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor Remibrutinib wurden positive Ergebnisse in Phase-II-Studien erzielt. Weitere Daten der randomisiert-doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Doppelstudie ALISS zu dem CD40-Ligand (CD40L)-Antagonisten Dazodalibep mit SjS-Patienten mit und ohne hoher systemischer Krankheitsaktivität stellten jetzt E. William St. Clair, Durham (USA), und Kollegen vor. Direkt an CD40 setzt Iscalimab an, zu dem Benjamin A. Fisher, Birmingham (Großbritannien), und Kollegen die durchaus ermutigenden Ergebnisse der randomisierten, placebokontrollierten Phase-IIb-Studie TWINSS präsentierten.

## Iscalimab mit vielversprechenden Ergebnissen

Zunächst zu den 24-Wochen-Daten der noch andauernden Phase-IIb-Dosisfindungsstudie zu dem gegen CD40 gerichteten monoklonalen Antikörper Iscalimab, in der dieser in zwei distinkten Patientenpopulationen mit moderater/schwerer systemischer Krankheitaktivität (Kohorte 1) und niedriger systemischer Aktivität, aber hoher Krankheitslast (Kohorte 2) bei insgesamt 273 Patienten geprüft wurde.

In Kohorte 1 wurden 173 die 2016er ACR/EULAR-Klassifikationskriterien erfüllende Patienten (stimulierter Speichelfluss ≥0,1 ml/min., Anti-Ro/SSA-positiv) im Verhältnis 1:1:1:1 auf Iscalimab 150 mg, 300 mg bzw. 600 mg s.c. alle 2 Wochen (Q2W) oder Placebo randomisiert, in Kohorte 2 100 1:1 auf die 600 mg-Dosis oder Placebo. Die Patienten in Kohorte 1 mussten einen EULAR Sjögren's Syndrome (SS) Disease Activity Index (ESSDAI) ≥5 und EULAR SS Patient Reported Index (ESSPRI) ≥5 aufweisen, jene in Kohorte 2 einen ESSDAI <5 mit Aktivität in biologischer Domäre ( >0) und ESSPRI (Fatigue oder Trockenheit ≥5, Impact Of Dry Eye On Everyday Life [IDEEL] ≥30).

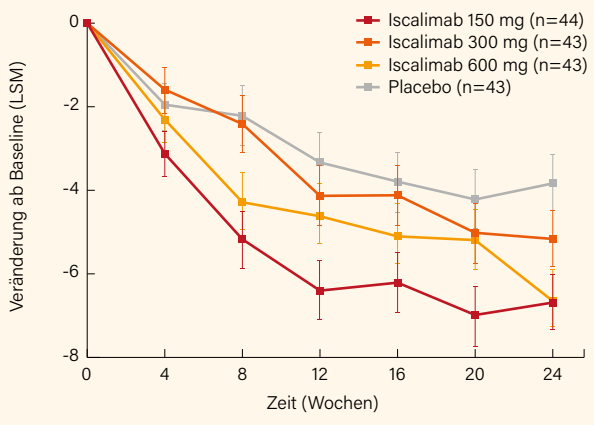



***Abb.:*** *Verbesserung des ESSDAI-Scores bis Woche 24 bei SjS-Patienten (Kohorte 1) unter Iscalimab in Phase-II-Studie (1)*

Primärer Endpunkt war der ΔESSDAI (Kohorte 1) und ΔESSPRI (Kohorte 2) bis Woche 24.

Die Baseline-Charakteristika waren vergleichbar mit Ausnahme von Kohorte 1, in der mehr Patienten auf Iscalimab 300 mg schwer aktiv waren (ESSDAI >13; 44 %) und im Vergleich zu den anderen Armen häufiger Hydroxychloroquin (HCQ, 70 %) einnahmen (ESSDAI >13, 19-28 % und HCQ 47-64 %). In Kohorte 1 zeigten sich im ΔESSDAI von Baseline bis Woche 24 signifikante Verbesserungen für die 150 mg- und 600 mg- (Δ -3,0 bzw. -2,9; je p<0,005) und ein positiver Trend für die 300 mg-Dosis (Δ -1,4; p= 0,16) *(Abb.)*. Das primäre Ziel einer signifikanten Dosis-Response im ΔESSDAI von Baseline bis Woche 24 wurde erreicht (p=0,004) mit einem Wirkplateau bei ≥150 mg. ESSPRI, FACIT-Fatigue, Tränen- und Speichelfluss zeigten sich jeweils numerisch verbessert.

In Kohorte 2 wurde beim primären Kriterium des ΔESSPRI von Baseline bis Woche 24 ein stark positiver Trend verzeichnet (Δ -0,57; p= 0,12) mit der Verbesserung von Trockenheit (Δ -1,0; p=0,016) und Fatigue (Δ -0,8; p=0,067) als wesentlichen Treibern. Es wurde ein signifikanter Anstieg des Speichelflusses gezeigt. Bis Woche 24 traten unter Iscalimab bei 2,3-9,1 % der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) auf, unter Placebo bei 2-4 %. Das Infektionsrisiko war unter Iscalimab nur minimal erhöht.

Somit bewirkte der Anti-CD40-Antikörper bei guter Verträglichkeit in beiden SjS-Populationen eine klinisch bedeutsame Verbesserung, eine weitere Prüfung der (vermutlich) 150 mg-Dosis wäre angesichts des Fehlens zugelassener systemischer Therapien wünschenswert. (1)

## Dazodalibep mit fortgesetzt guter Wirksamkeit

Dass der Ansatz an CD40 (hier jetzt am Liganden und mit einem Fusionsprotein) prinzipiell beim SjS funktioniert, unterstreichen die vollständigen Crossover-Daten eine Phase-II-Studie mit Dazodalibep – wieder in zwei separaten Kohorten.

Bereits auf dem EULAR war gezeigt worden, dass in der Kohorte mit mäßiger bis schwerer Krankheitsaktivität (ESSDAI ≥5) der primäre Endpunkt (ΔESSDAI bis Tag 169) signifikant erreicht wurde. In der Crossover-Studie wurden 74 diese Kriterien erfüllende SjS-Patienten im Verhältnis 1:1 auf i.v. Dazodalibep 1.500 mg (n=36) oder Placebo (n=38), erst Q2W 3 Dosen, dann Q4W 4 zusätzliche Dosen, randomisiert (Phase 1). Ab Tag 169 wechselten die Dazodalibep-Patienten auf Placebo und jene von Placebo auf Dazodalibep – jeweils 5 Dosen Q4W – und wurden über 12 Wochen weiterbeobachtet (Phase 2), 95,9 respektive 90,9 % der Teilnehmer schlossen Phase 1 bzw. 2 ab.

In der Placebo/Dazodalibep-Gruppe (n=37) verbesserte sich der ΔESSDAI von Baseline von im Mittel -4,1 an Tag 169 auf -6,3 an Tag 365 in Phase 2. Im Dazodalibep/Placebo-Arm (n=34) betrug die Veränderung im ESSDAI −6,3 an Tag 169 und -4,4 an Tag 365. Die Anteile von Patienten mit ESSDAI-Ansprechen (3 oder 4 Punkte-Verbesserung ab Baseline) an Tag 365 waren größer im Placebo/Dazodalibep- als Dazodalibep/Placebo-Arm (ESSDAI [3]: 66,7 vs. 55,9 %; ESSDAI [4]: 66,7 vs. 52,9 %). In Phase 2 zeigte überdies die Placebo/Dazodalibep-Gruppe größere Verbesserungen im ESSPRI, FACIT-Fatigue und Ocular Surface Disease Index (OSDI) relativ zum Dazodalibep/Placebo-Arm. Bei ca. 75 % der Patienten kam es zu AE, die aber überwiegend mild/moderat waren (nur vier SAE). (2)

Völlig identisch war der Aufbau des zweiten Studienteils, nur dass in diese Kohorte SjS-Patienten mit inakzeptabel hoher Krankheitslast, aber einer nur limitierten extraglandulären Organbeteiligung eingingen (ESSPRI ≥5, ESSDAI <5). Auch in dieser Population war der primäre Endpunkt an Tag 169, hier der ΔESSPRI, signifikant erreicht worden. Von den 109 auf Dazodalibep (n=54) oder Placebo (n=55) randomisierten Teilnehmern schlossen 93,6 bzw. 86,2 % Phase 1 respektive 2 ab.

In der Placebo/Dazodalibep-Gruppe verbesserte sich der ΔESSPRI von Baseline von -0,5 an Tag 169 auf -1,3 an Tag 365. Vice versa blieb im Dazodalibep/Placebo-Arm der ΔESSPRI ab Baseline während Phase 1 (Tag 169) auch in der Crossover-Phase bis Tag 365 erhalten (-1,8 bzw. -1,9). Im Placebo/Dazodalibep-Arm betrug der Anteil von Patienten mit ESSPRI-Ansprechen (≥1 Punkt oder Verbesserung um ≥15 %) an Tag 169 32,7 % und stieg bis Tag 365 auf 50,0 % an. Im Dazodalibep/Placebo-Arm war von Tag 169 (66,7 %) bis Tag 365 (57,1 %) ein leichter Rückgang zu verzeichnen. Überdies gab es in der Placebo/Dazodalibep-Gruppe in Phase 2 Verbesserungen im FACIT-Fatigue und globalen Patientenurteil (PtGA). Bei 65 % der Patienten kam es zu AE, die überwiegend mild bis moderat waren (nur zwei SAE, 1 Abbruch).

Als Fazit kann gezogen werden, dass beide Crossover-Phasen der Phase-II-Studie zusätzliche Evidenz für die Wirksamkeit des bis dato relativ gut verträglichen Dazodalibep liefern, größere Studien bleiben aber zunächst abzuwarten – eine Phase-III-Studie soll jetzt vorangetrieben werden.. (3)

***Quellen:***

1 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1634*
2 *Arthritis Rheumatol 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 1636*
3 *ACR Convergence 2023; Late Breaking-Poster L10*

SYSTEMISCHE SKLEROSE

# Neues Wirkprinzip mit vielversprechenden Phase-II-Daten

Die Therapieoptionen bei systemischer Sklerose (SSc) sind weiter limitiert, daran wird sich so schnell wohl auch nichts ändern. Durchaus Hoffnung machen – auch und gerade für Patienten mit assoziierter interstitieller Lungenerkrankung (ILD) – die von einer internationalen Gruppe um Christopher Denton, London (Großbritannien), vorgestellten Ergebnisse einer Phase-II-Studie zu dem First-in-class GPCR68 (G Protein-Coupled Receptor 68)-Antagonisten FT011, die auf gute antientzündliche und antifibrotische Effekte schließen lassen. Interessante Vergleichsdaten zu den bei SSc-ILD eingesetzten antientzündlichen Therapien lieferte eine EUSTAR-Studiengruppe um Qingran Yan, Zürich (Schweiz).

Bereits im Februar dieses Jahres waren vom Hersteller vorab erste Daten einer globalen, 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie zum Einsatz des oralen GPCR68-Inhibitors FT011 bei Patienten mit diffuskutaner SSc (dcSSc) vermeldet worden, in San Diego gab es nun weitere Details zu dieser Studie.

## GPCR68-Antagonist gibt Anlass zu Hoffnungen

FT011 wird als antifibrotisch wirksame Substanz, die gezielt am Transforming Growth Factor beta (TGF-β) und Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) angreift, derzeit in einer Reihe von In- →

dikationen geprüft, jenseits der SSc etwa auch bei idiopathischer Lungenfibrose. In der nun präsentierten multizentrischen 12-Wochen-Studie mit noch andauerndem Follow-up in einer 9-monatigen Open-Label-Extension (OLE) wurden 30 erwachsene Patienten (im Mittel 51 Jahre, 73 % Frauen) mit dcSSc im Verhältnis 1:1:1 für 12 Wochen auf 1x täglich FT011 400 mg, FT011 200 mg (je 2 Kapseln) oder Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie (SoC) randomisiert. Die Therapie mit FT011 400 mg über 12 Wochen resultierte in signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen im ACR Combined Response Index in dcSSc (ACR-CRISS)-Score: Zu Woche 12 wurden 60 % der Patienten im FT011 400 mg-Arm als klinische Responder mit Verbesserung im ACR-CRISS (definiert als prädizierte Wahrscheinlichkeit ≥0,60) eingestuft gegenüber 10 % im Placebo-Arm (nominal p=0,046), in der 200 mg-Gruppe waren es 20 %. Der mediane ACR-CRISS-Score betrug unter FT011 und Placebo 0,660 vs. 0,015, der mittlere ACR-CRISS-Score 0,542 vs. 0,131 (nominal p=0,019) *(Abb.)*. Drei der Patienten aus der 400 mg-Gruppe erreichten den bestmöglichen ACR-CRISS-Score (1,0).

Signifikante klinische Verbesserungen zeigten sich für die 400 mg-Dosierung auch in der Lungenfunktion (%FVC; p=0,018), eine minimal klinisch bedeutsame Differenz (MCID) erreichten 50 vs. 0 % der (Placebo-)Patienten. Dasselbe galt für den Scleroderma Health Assessment Questionnaire-Disability Index (SHAQ-DI; p=0,019): 60 vs. 22 % erfüllten das Kriterium einer MCID. Numerische Vorteile zeigten sich in Woche 12 auch im modifizierten Rodnan Skin-Score (mRSS; (Δ -3,25 unter 400 mg vs. Δ -1,8 unter Placebo). Für die 400 mg-Dosis waren versus Placebo signifikante Verbesserungen bei Schmerz, Dyspnoe, digitalen Ulzera und der Gesamtkrankheitsaktivität ersichtlich. Gleiches gilt für das globale Arzturteil (PhGA) in Woche 12 (p=0,022). Auch die Verträglichkeit war gut, es kam nicht zu Studienabbrüchen oder ernsten Nebenwirkungen.

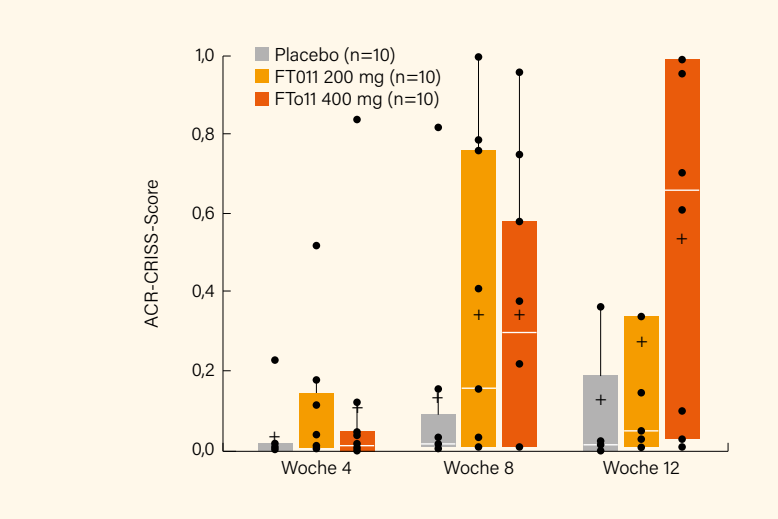



***Abb.:*** *Mediane Entwicklung des ACR-CRISS-Scores (longitudinaler Plot) bis Woche 12 unter FT011 bei SSc-Patienten in Phase-II-Studie (1)*

Für den kurzen Beobachtungszeitraum sind die unter FT011 beobachteten Verbesserungen beachtlich, aber erst größere Studien mit längerem Follow-up werden hier valide Aussagen über das tatsächliche Potenzial dieses Wirkstoffs zulassen. Enttäuschungen nach zunächst ermutigenden Phase-II-Daten gab es bei SSc leider schon öfter. Eine Phase-III-Studie wird derzeit offenbar vorbereitet. (1)

## SSc-ILD: Ähnliche Effektivität antientzündlicher Therapien

Auf Basis von SSc-ILD-Patienten aus der EUSTAR-Datenbank wurde ein (indirekter) Head-to-head-Vergleich der Immunsuppressiva (IS) mit der besten Evidenz, Tocilizumab, Rituximab, Mycophenolat Mofetil (MMF) und Cyclophosphamid (CYC), angestrebt. In die IPTW-Analyse sowie Average Treatment Effect (ATE)-Auswertung zum paarweisen Vergleich gingen 995 Patienten mit 1.050 Therapiezyklen ein, primärer Endpunkt war die Veränderung der %FVC im Verlauf des median 11-monatigen Follow-up. Patienten auf Tocilizumab hatten mehr Arthritis, eine höhere Baseline-FVC und -DLCO, mehr retikuläre Veränderungen in der HRCT und weniger Milchglastrübung, Rituximab- und CYC-Patienten hatten höhere CRP-Werte, Tocilizumab- und Rituximab-Patienten wiesen einen höheren Baseline-mRSS sowie mehr digitale Ulzera auf und waren seltener IS-naiv.

Die IPTW-Analyse zeigte im prädizierten %FVC keine signifikante Unterschiede zwischen den vier Therapien. In den Paarvergleichen war nur jener zwischen CYC und Rituximab signifikant (Δ%FVC pred. 2,29; p=0,034). In der multivariaten logistischen Regression war nur CYC mit einer stabilen oder verbesserten FVC assoziiert. Die Therapieunterschiede zwischen den Gruppen in puncto Δ%FVC pred. waren nicht signifikant in Patienten mit früheren oder zusätzlichen IS oder bei einer Therapiedauer >18 Monate. Überraschenderweise war MMF effektiver nach IS-Vorbehandlung (p=0,047). Somit zeigte diese erste große Real-World-Beobachtungsstudie bei SSc-ILD eine ähnliche Effektivität aller vier Therapien mit (obwohl signifikant) nur klinisch marginalen Vorteilen von CYC in einigen Subanalysen. (2)

Last but not least sei noch kurz eine als Late Breaking-Poster vorgestellte Analyse zu fünf Patienten mit refraktärer juvenile-onset SSc (jSSc) von Kathryn Torok, Pittsburgh (USA), und Kollegen erwähnt. Nach Versagen auf ≥3 immunmodulierende Therapien wurde in allen Fällen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) bislang ein langfristig (über 6 Monate bis 2 Jahre) gutes Behandlungsergebnis erzielt, mit vor allem Verbesserungen der Haut (mRSS), im Gastrointestinal-Trakt und Stabilisierung der Lungenfunktion (FVC). (3)

***Quellen:***

1 *Arthritis Rheumatol. 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 2593*
2 *Arthritis Rheumatol. 2023; 75 (Suppl 9): Abstr. 2596*
3 *ACR Convergence 2023; Late Breaking-Poster L06*

VEXAS-SYNDROM

# Erste größere Studie: Positive Effekte von JAK-Inhibitoren und Tocilizumab

Erst vor wenigen Jahren wurde das VEXAS (Vakuolen, E1-Enzym, X-chromosomal, Autoinflammatorisch, Somatisch)-Syndrom beschrieben. Es handelt sich dabei um eine seltene monogenetische Erkrankung, der eine im Erwachsenenalter erworbene somatische Mutation im UBA1-Gen auf dem X-Chromosom zugrunde liegt. Betroffene präsentieren sich mit einem breiten Spektrum entzündlicher und hämatologischer Manifestationen, die Prognose ist mit einer Mortalität von ca. 50 % schlecht. Auch fehlt es an (längerfristig) effektiven Therapien. In San Diego stellten nun Jerome Hadjadj, Paris (Frankreich), als Late breaking-Poster erstmals eine große retrospektive Studie zur Effektivität und Sicherheit zielgerichteter Therapien beim VEXAS-Syndrom vor.

In die multizentrische, retrospektive Studie im Rahmen des nationalen französischen VEXAS-Studienregisters wurden zwischen November 2020 und August 2023 insgesamt 110 Patienten mit genetisch nachgewiesenem VEXAS-Syndrom eingeschlossen (99 % Männer, medianes Alter 71 Jahre), die ≥1 zielgerichtete Therapie erhalten hatten. Ein vollständiges Ansprechen (CR) war definiert als ein Komposit aus klinischer Remission, CRP <10 mg/l und Glukokortikoid (GK)-Dosis <10 mg/Tag, ein partielles Ansprechens (PR) beinhaltete eine klinische Remission sowie die Reduktion von CRP und GK-Therapie um 50 %. Das Kriterium eines Nicht-Ansprechens war bei persistierender klinischer Aktivität und/oder biologischem Entzündungssyndrom und/oder Unfähigkeit, die GK-Dosis zu reduzieren, erfüllt.

## Keine Wirksamkeit von anderen Biologika nachweisbar

Zu den eingesetzten Therapien zählten Januskinase-Inhibitoren (JAKi) bei 40 % der Patienten (n=78, Ruxolitinib in 87 % der Fälle), Interleukin-6-Rezeptorinhibitoren (IL-6Ri) bei 26 % (n=51, Tocilizumab zu 92 %), IL-1-Inhibitoren (IL-1i) bei 17 % (n=33, Anakinra zu 91 %), TNFα-Inhibitoren (TNFi) in 10 % (n=20) und andere zielgerichtete Therapien bei 6 % (n=12). 53 Patienten (48 %) erhielten ≥1 zielgerichtete Therapie (insgesamt waren es 194). Die wesentlichen klinischen Merkmale des VEXAS-Syndroms bei Initiierung der „targeted"-Therapie waren konstitutionelle Symptome (82 %), Hautbeteiligung (76 %) und entzündliche Arthralgien (60 %). Ein myelodysplastisches Syndrom lag in 28 % der Fälle vor, aber ohne Indikation für eine spezifische hämatologische Behandlung. Der mediane CRP-Spiegel zu Therapiebeginn betrug 39 (19-57) mg/l, die mediane Prednison-Dosis 20 (10-35) mg/Tag.

Nach 3 Monaten betrug das Gesamtansprechen (CR und PR) 24 % (CR 19 % und PR 5 %) unter JAKi, 32 % (CR 20 % and PR 12 %) unter IL-6Ri, 9 % unter IL-1i und 0 % unter TNFi oder anderen zielgerichteten Therapien. Zu Monat 6 belief sich das Gesamtansprechen auf 30 % (CR 26 % und PR 4 %) unter JAKi und 26 % (CR 20 % und PR 6 %) unter IL-6Ri. Ein Entzug von GK gelang unter JAKi und IL-6Ri ähnlich häufig. Im Vergleich zu JAKi waren die anderen Therapien mit einem signifikant höheren Risiko für ein Absetzen der Behandlung während des Follow-up verbunden (p<0,001) *(Abb.)*. Die Therapie wurde abgesetzt in 28 % der Fälle (n=22) unter JAKi nach median 7,2 (3,4-12,4) Monaten und in 69 % der Fälle unter IL-6Ri nach median 5,1 (2,0-9,1) Monaten. Die Gründe für einen Therapieabbruch bestanden in einem primären Versagen (43 %), sekundären Versagen (14 %), schweren unerwünschten Ereignissen (19 %) oder Tod (19 %) unter JAKi, die entsprechenden Raten unter IL-6Ri betrugen 46, 11, 31 und 9 %, unter IL-1i 50, 4, 35 und 8 % sowie 74, 5, 16 und 5 % unter TNFi.

In dieser ersten größeren Studie zum Vergleich zielgerichteter Therapien bei Patienten mit VEXAS-Syndrom bestätigten sich die (in kleinen Fallserien) ermittelten Vorteile von JAKi und Tocilizumab mit ungefähr vergleichbaren Ansprechraten, aber längerem Therapieverbleib auf JAKi (primär Ruxolitinib). Doch auch darunter ist bei 70 % der Betroffenen kein dauerhafter Nutzen zu erzielen. Andere Therapien, vor allem TNFi, scheinen ineffektiv zu sein – für genauere Aussagen bedarf es aber prospektiver Therapiestudien.

***Quelle:*** *ACR Convergence 2023, Late-breaking Poster L03*

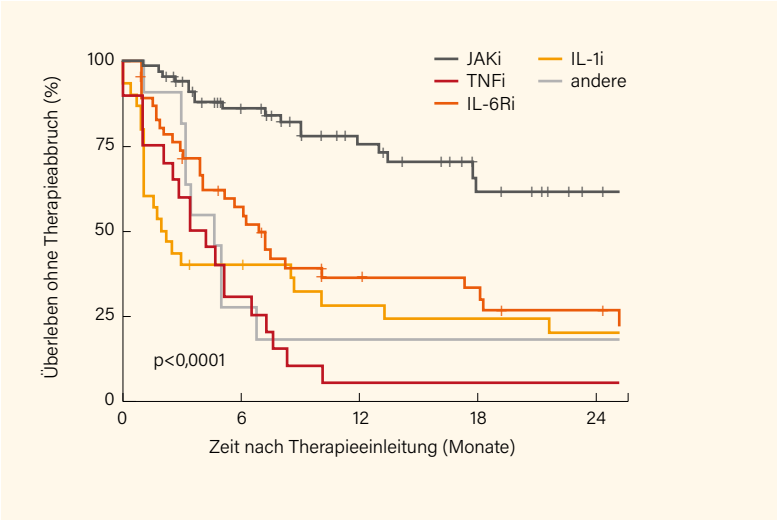



***Abb.:*** *Langzeitüberleben (bis Monat 24) von Patienten mit VEXAS-Syndrom unter verschiedenen b/tsDMARDs*

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

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

HIER STEHT EINE ANZEIGE.

# PRAXISABGABE

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 PRIVATPRAXIS IN STADE

Für unsere Rheumatologische Privatpraxis in Stade suchen wir eine/n Nachfolger/in..
***Kontakt:*** *Dr. Detlef Becker-Capeller*
*praxis@rheumabecker.de*

### 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*

### INTERNISTISCH-RHEUMATOLOGISCHE SCHWERPUNKTPRAXIS IN DARMSTADT

Gesucht wird ein(e) Nachfolger(in) für eine Internistisch-Rheumatologische Schwerpunktpraxis in Darmstadt. Das Spektrum umfasst alle rheumatologischen Krankheitsbilder, fachspezifisches Labor, Röntgen im Hause.
***Kontakt:*** *Tel. 06151/3919203*
*j.haentsch@t-online.de*

# 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*

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

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

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.