

### Entzündliche Arthritiden

## Hohes Schubrisiko bei Absetzen von TNFalpha-Inhibitoren

Bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) oder axialer Spondylarthritis (axSpA) in klinischer Remission oder mit niedriger Krankheitsaktivität unter Therapie mit Biologika (bDMARDs) oder zielgerichteter synthetischer DMARDs (tsDMARDs) birgt ein Absetzen der Präparate ein erhöhtes Schubrisiko. Das gilt nach dem Ergebnis einer Meta-Analyse ganz besonders für Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren (TNFi) und zeigt, wie wichtig ein vorsichtiges Ausschleichen der Therapie ist.

In der Meta-Analyse wurden Daten von 22 Studien bei RA- und axSpA-Patienten mit gut kontrollierter Erkrankung ausgewertet, bei denen bDMARDs oder tsDMARDs ausgeschlichen (11 Studien) und/oder abgesetzt worden waren (7 Studien, in 4 beides). Ein Ausschleichen der Therapie war im Vergleich zu fortgesetzter Behandlung mit einem um fast 50 % erhöhten Flare-Risiko (Risk Ratio [RR] =

1,45; 95 % Confidence Interval [CI] = 1,19–1,77) und einem potenziell um 56 % erhöhten Risiko für seltene Ereignisse (Peto's Odds Ratio [POR] = 1,56; 95 % CI = 0,97–2,52) für einen persistierenden Krankheitsschub verbunden. Als besonders ungünstig erwies sich ein abruptes Absetzen von TNFi: Bei dieser Patientengruppe war das Flare-Risiko mehr als verdoppelt (RR = 2,28; 95 % CI = 1,78–2,93)

und das Risiko eines persistierenden Krankheitschubes mehr als verdreifacht (POR = 3,41; 95 % CI = 1,91–6,09). Nur geringe Unterschiede zeigten sich zwischen Patienten mit RA und axSpA. Die Autoren betonten, dass ein vorsichtiges Ausschleichen von bDMARDs bzw. tsDMARDs nach den vorliegenden Daten eindeutig besser sei als ein abruptes Absetzen der Therapie. Besondere Vorsicht sei bei TNFi geboten.

#### ☞ QUELLE

- Uhrenholt L et al.: Risk of flare after tapering or withdrawal of biologic/targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis or axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2022; 61(8): 3107–3122; doi.org/10.1093/rheumatology/keab902

### Therapiesicherheit

## Biologika und tsDMARDs auch bei positiver Krebsanamnese in der Historie sicher?

Wie sicher ist die Therapie mit Biologika (bDMARDs) bzw. tsDMARDs bei Rheumapatienten, die eine Tumorerkrankung hinter sich haben? Daten zu dieser Frage gibt es nur begrenzt. In einer spanischen Kohorte von 352 Patienten mit positiver Krebsanamnese lag die Krebsinzidenz insgesamt bei 27,1 pro 1.000 Personenjahre. Der Beobachtungszeitraum betrug allerdings nur 11,5–23,7 Monate (im Mittel 17,5).

Die Studienteilnehmer, Teil des spanischen Biobadaser-Registers, waren zu Beginn der Studie im Schnitt 65 Jahre alt, 70 % waren Frauen und die Mehrzahl an RA (53,7 %) und SpA (15,1 %) erkrankt. Zwischen der Krebserkrankung – bei den meisten solide Tumore oder maligne Melanome – und dem Beginn der Therapie mit bDMARDs oder tsDMARDs lagen im Schnitt 4,9 Jahre. Die Patienten wurden mit TNFi (n = 185), Interleukin-6- (68) und Interleukin-

17-Inhibitoren (39), Januskinase-Inhibitoren (61), anti-CD-20- (61) und anti-CTLA-4-Antikörpern (47) behandelt. Insgesamt wurden im Studienzeitraum bei 32 Patienten (9 %) neue Krebserkrankungen diagnostiziert (17 solide Tumore, 14 Nicht-Melanom-Hautkrebserkrankungen, 1 Melanom). Am höchsten war die Krebsinzidenz mit 51,7 pro 1.000 Personenjahre in der anti-CTLA-4-Gruppe, am niedrigsten in der anti-Interleukin (IL)-17-Gruppe (keine Ereignisse). Bei

Patienten unter TNFi betrug die Krebsinzidenz 38,3 pro 1.000 Personenjahre. Im Vergleich zu TNFi war die Krebsinzidenz in den anderen Therapiegruppen nicht signifikant unterschiedlich. „Es scheint so, dass wir in unserer Studienkohorte kein erhöhtes Krebsrisiko gefunden haben“, so Studienleiter Dr. med. Juan Molina aus Madrid bei der Vorstellung der Ergebnisse beim US-amerikanischen Rheumatologenkongress Ende 2022. Auszuschließen sei ein potenziell erhöhtes Krebsrisiko wegen der Kürze der Beobachtungszeit aber nicht.

#### ☞ QUELLE

- Molina J et al.: Cancer risk with biologic and targeted Synthetic DMARDs in patients with rheumatic diseases and previous Malignancy: results from the BIOBADASER Register. *ACR Convergence* 2022; Abstract (0267); online unter [iwww.de/s7814](http://iwww.de/s7814).

EULAR**Tipps zur Telemedizin bei rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen**

Die Telemedizin wird in den kommenden Jahren weite Bereiche der Gesundheitsversorgung verändern. Welche Möglichkeiten bietet die Telemedizin bei der Betreuung von Patienten mit rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen und welche Voraussetzungen sind dabei zu beachten? Eine Taskforce der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) hat in einem Konsensuspapier die wichtigsten Punkte erarbeitet.

**Patientenbedürfnisse berücksichtigen**

Die Zahl der Patienten mit rheumatologischen und muskuloskelettalen Erkrankungen (RMD) wird laut der EULAR weltweit weiter steigen. Zur optimalen Versorgung der Patienten werden künftig vermutlich auch digitale Technologien zur ersten Beurteilung, zum Monitoring und evtl. auch zur Therapie verstärkt genutzt werden. Entscheidend sei die richtige Einbindung telemedizinischer Angebote in die tägliche klinische Routine, so die Taskforce. Oberstes Gebot: Die Telemedizin, kombiniert mit persönlichen Arztkontakten, sollte auf die Bedürfnisse und Präferenzen der Patienten zugeschnitten sein und auf gemeinsamer Entscheidungsfindung von Ärzten und Patienten basieren. In die verschiedenen telemedizinischen Angebote könne das gesamte Team der Leistungserbringer eingebunden werden. Voraussetzung dafür ist, dass die einzelnen Akteure entsprechend geschult sind und über telekommunikative Fähigkeiten und eine adäquate technische Ausrüstung verfügen.

**Handlungsempfehlungen**

Die multidisziplinäre 30-köpfige Expertengruppe aus 14 europäischen Ländern hat 4 übergeordnete Prinzipien und 9 Handlungsempfehlungen („Points to consider“, PtC) formuliert, die bei der Umsetzung telemedizinischer Angebote im Bereich der Rheumatologie helfen sollen. Im Folgenden sind die wichtigsten PtC für die Umsetzung telemedizinischer Angebote auf Basis eines systematischen Literatur-Reviews gelistet:

- Der Einsatz der Telemedizin kann zur Erstbeurteilung von Patienten erwogen werden, um den Überweisungsprozess zu Rheumatologen zu beschleunigen und Patienten mit Verdacht auf eine RMD zu priorisieren.
- Telemedizin kann den Weg zur Diagnose einer RMD unterstützen. Die Diagnose sollte allerdings möglichst im Rahmen persönlicher Visiten gestellt werden.
- Die Entscheidung über den Einsatz krankheitsmodifizierender Antirheumatika (DMARDs) sollte ebenfalls in persönlichen Gesprächen erfolgen. Telemedizinische Kontakte können allerdings zur Aufklärung über die medikamentöse Therapie, zur Steigerung der Adhärenz und zum Monitoring der Therapie genutzt werden.
- Dosisanpassungen oder zeitweiliges Absetzen oder Ausschleichen der Medikamente sowie ein zusätzlicher Einsatz von Analgetika, nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Glukokortikoiden kann ebenfalls im Rahmen telemedizinischer Kontakte mit den Patienten diskutiert werden.
- Telemedizin kann zum Monitoring von Symptomen, Krankheitsaktivität und anderen Krankheitsfaktoren genutzt werden.
- Telemedizin kann zur besseren Umsetzung nicht-medikamentöser Maßnahmen genutzt werden wie z. B. die Aufklärung im Umgang mit der Erkrankung, die Anleitung zu regelmäßiger körperlicher Aktivität, zu Selbstmanagement-Strategien und evtl. die Beratung zu psychologischer Therapie.

- Anhand telemedizinischer Kontakte kann auch über die Notwendigkeit persönlicher Konsultationen oder anderer Interventionen entschieden werden.

Grundsätzlich sollten Patienten, bei denen eine telemedizinische Versorgung geplant ist, geschult werden. Barrieren bei der Nutzung digitaler Technik sollten wahrgenommen und die Probleme möglichst gelöst werden.

**Mögliche Hürden für Telemedizin**

Welche Hürden sind bei der Umsetzung der Telemedizin zu erwarten?

Auf **Patientenseite** sind dies nach Einschätzung der Taskforce in erste Linie Vorbehalte gegenüber digitalen Gesundheitsangeboten, die es ggf. zu überwinden gilt. Die Fähigkeiten der Patienten zur Nutzung digitaler Technik und die technischen Voraussetzungen zuhause sollten vor Beginn telemedizinischer Beratungen überprüft werden. Bei den **Leistungserbringern** nennt die Taskforce mangelndes Training als mögliche Hürde. Es sei notwendig, durch ausreichendes Training für solide Kompetenzen der Mitarbeiter zu sorgen. Als **klinische Faktoren**, die die Telemedizin erschweren können, werden hohe Krankheitslast sowie weitere, evtl. auch psychische Begleiterkrankungen der Patienten genannt sowie die Unmöglichkeit, alle notwendigen Untersuchungen online durchzuführen. Vorab sollte geprüft werden, wie sinnvoll und sicher der Einsatz der Telemedizin im Einzelfall ist. Schließlich gibt es auch **organisatorische Hürden** zu bedenken, wie die Gewährleistung der Sicherheit der Daten oder fehlende Abrechnungsmöglichkeiten.

**▾ QUELLE**

- de Thurah A, Bosch P, Marques A, et al.: 2022 EULAR points to consider for remote care in rheumatic and musculoskeletal diseases. Ann Rheum Dis 2022; 81: 1065–1071; Volltext online unter [www.rheumatology.org/abstracts/2022/08/10/1065](https://www.rheumatology.org/abstracts/2022/08/10/1065).

Therapiesicherheit**Retinopathie-Risiko steigt mit der Dosis von Hydroxychloroquin**

Eine Kohortenstudie in den USA hat bestätigt, dass die retinale Toxizität von Hydroxychloroquin (HCQ) in der Praxis sehr relevant ist. 3,9 % der behandelten Patienten mit RA und systemischem Lupus erythematoses (SLE) waren im Langzeitverlauf von 10 Jahren betroffen. Die Studienautoren empfehlen, mit dem Screening auf eine Retinopathie ab einer Therapiedauer von 5 Jahren zu beginnen.

Hydroxychloroquin gilt als effizientes und gut verträgliches Medikament und wird bei vielen rheumatologischen Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Das Potenzial der retinalen Toxizität bei Langzeiteinsatz von HCQ wurde aber offenbar lange Zeit unterschätzt und wird erst seit Einsatz moderner Screening-Verfahren wie optischer

Kohärenztomografie oder Gesichtsfeldmessungen deutlich. Das zeigt auch eine neue US-Studie. 634 Patienten unter langfristiger HCQ-Therapie nahmen an der Studie teil. Sie waren zu Beginn im Mittel 53,7 Jahre alt und 79 % waren Frauen. Die Teilnehmer wurden in der Mehrzahl wegen RA oder SLE behandelt. Die durchschnittl-

iche Beobachtungszeit betrug 7,6 Jahre. Im Studienverlauf entwickelten 11 Patienten eine Retinopathie. Während in den ersten 5 Therapiejahren bei keinem Patienten Anzeichen der Augenerkrankung gefunden wurden, stieg die Inzidenz bis auf 3,9 % (95 % CI = 2,0–7,4) nach 10 Jahren. Als wichtigster Risikofaktor erwies sich neben der Therapiedauer die HCQ-Dosis. Dosierungen  $\geq 5$  mg/kg KG (Körpergewicht) wurden mit einem 3,6-fach höheren Retinopathie-Risiko (Hazard Ratio [HR] = 3,59; 95 % CI = 1,09–11,84) assoziiert im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen. Pro Anstieg der kumulativen HCQ-Dosis um 100 g stieg das Retinopathie-Risiko um fast 50% (HR = 1,48; 95 % CI = 1,03–2,14).

SLE**Erhöhtes Flare-Risiko bei niedrig dosiertem HCQ**

Niedrige Dosierungen von HCQ  $\leq 5$  mg pro kg Körpergewicht pro Tag, die zur Vorbeugung einer Retinopathie bei Langzeiteinsatz empfohlen werden, korrelieren laut einer in den USA durchgeführten Fall-Crossover-Studie bei Patienten mit SLE mit einem bis zu mehr als 4-fach erhöhten Risiko, wegen eines Krankheitschubs hospitalisiert zu werden.

An der Studie haben knapp 3.000 SLE-Patienten teilgenommen, die mit HCQ behandelt wurden und von denen 108 mindestens einmal wegen eines Flares stationär aufgenommen werden mussten. Verglichen wurden bei dieser Patientengruppe 6-monatige Fallperioden, in denen es zu Hospitalisierungen gekommen war, mit 6-monatigen Kontrollperioden ohne solche Ereignisse.

Dabei zeigte sich, dass sowohl niedrige, körperrgewichtsadaptierte HCQ-Dosierungen  $\leq 5$  mg pro kg Körpergewicht (vs.  $> 5$  mg) als auch Tagesdosen  $< 400$  mg (vs. 400 mg täglich) mit einem erhöhten Flare-Risiko einhergingen. Die adjustierten Risikorerhöhungen betragen in diesen Gruppen 4,41 (OR = 4,41; 95 % CI = 1,50–12,98) bzw. 3,48 (OR = 3,48; 95% CI = 1,33–9,13).

Bei der gewichtsadaptierten Dosierung werden bei einigen SLE-Patienten Tagesdosen von 400 mg unterschritten, so Dr. Jacqueline Nestor vom Massachusetts General Hospital in Boston bei der Vorstellung der Studiendaten beim US-amerikanischen Rheumatologenkongress Ende 2022. Diese Dosis werde jedoch üblicherweise bei SLE eingesetzt. Die gegenwärtigen HCQ-Dosierungsempfehlungen sollten ihrer Ansicht nach überdacht werden und nicht nur langfristige, sondern auch kurzfristige unerwünschte Ereignisse berücksichtigen.

QUELLE

- Nestor J et al.: Hydroxychloroquine Dosing Less Than 5 Mg/kg/day Leads to Increased Hospitalizations for Systemic Lupus Erythematosus Flares. ACR Convergence 2022; Abstract (1654) online unter [iwww.de/s7816](http://iwww.de/s7816).

QUELLE

- Dabit JY, et al. Risk of hydroxychloroquine retinopathy in the community. Rheumatology 2022; 61(8), 3172–3179; [doi.org/10.1093/rheumatology/keab844](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab844)

**Impressum****Herausgeber und Verlag**

IWW Institut für Wissen in der Wirtschaft GmbH  
Niederlassung: Aspastraße 24, 59394 Nordkirchen  
Telefon: 02596 922-0, Telefax: 02596 922-99  
Sitz: Max-Planck-Straße 7/9, 97082 Würzburg  
E-Mail: [rheumaguide@iwww.de](mailto:rheumaguide@iwww.de)

**Redaktion**

Dr. phil. Stephan Voß (Chefredakteur),  
Dipl.-Biologe Roland Fath (Schriftleiter),  
Dipl.-Vw. Bernd Kleinmanns  
(Stv. Chefredakteur, verantwortlich)

**Lieferung**

Dieser Informationsdienst ist eine kostenlose Serviceleistung der

**Hexal AG**

Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen  
Telefon: 08024 908-0, Telefax: 08024 908-1290  
E-Mail: [service@hexal.com](mailto:service@hexal.com)

**Hinweis**

Alle Rechte am Inhalt liegen beim Verlag. Nachdruck und jede Form der Wiedergabe auch in anderen Medien sind selbst auszugswise nur nach schriftlicher Zustimmung des Verlags erlaubt. Der Inhalt dieses Informationsdienstes ist nach bestem Wissen und Kenntnisstand erstellt worden. Die Komplexität und der ständige Wandel der behandelten Themen machen es notwendig, Haftung und Gewähr auszuschließen. Der Nutzer ist nicht von seiner Verpflichtung entbunden, seine Therapieentscheidungen und Verordnungen in eigener Verantwortung zu treffen. Dieser Informationsdienst gibt nicht in jedem Fall die Meinung der Hexal AG wieder.