

### Rheumatoide Arthritis

## Übersterblichkeit von RA-Patienten vor allem durch kardiopulmonale Erkrankungen

Die Übersterblichkeit von Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist rückläufig, aber nach wie vor nachweisbar. Das verdeutlichen Daten einer Kohortenstudie, bei der rund 30.000 US-Veteranen berücksichtigt wurden. Im Rahmen der Studie konnten rund 70% der Übersterblichkeit der Studienteilnehmer mit RA auf kardiopulmonale Erkrankungen zurückgeführt werden.

### Gesamtmortalität von RA-Patienten um fast ein Viertel erhöht

Im Rahmen der Studie wurden Sterblichkeit und Todesursachen von Personen mit neu aufgetretener RA im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2017 (n = 29.779) mit den Daten von Kontrollpersonen ohne RA (n = 245.226) verglichen. Dabei wurde bei RA-Patienten eine um fast ein Viertel erhöhte Gesamtmortalität festgestellt (adjusted Hazard Ratio [aHR] 1,23; 95% Confidence Interval [CI] = 1,20–1,26). Besonders deutlich zeigte sich die Übersterblichkeit bei Patienten mit einer RA-Diagnose in den Jahren 2000 bis 2005 (aHR = 1,31; CI = 1,26–1,36). Aber auch bei einer RA-Diagnose im Zeitraum von 2012 bis 2017 war die Gesamtsterblichkeit noch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ohne RA (aHR = 1,10; CI = 1,05–1,15 p<0,001).

### Interstitielle Lungenerkrankungen bei RA am stärksten assoziiert

Die RA-bezogene Übersterblichkeit war nach Angaben der Autoren mit einer erhöhten Mortalität durch spezifische Erkrankungen zu erklären. Sowohl die kardiovaskuläre Mortalität (aHR = 1,19; CI = 1,14–1,23) als

auch die Krebs-Mortalität (aHR = 1,19; CI = 1,14–1,24) waren in der RA-Gruppe um etwa ein Fünftel höher als in der Vergleichsgruppe ohne RA. Die Mortalität an respiratorischen Erkrankungen war bei RA-Patienten um fast 50% erhöht (aHR = 1,46; CI = 1,38–1,55), die infektionsbezogene Mortalität um rund 60% (aHR = 1,59; CI = 1,41–1,80). Am stärksten mit einer RA assoziiert waren interstitielle Lungenerkrankungen als Todesursache (aHR = 3,39; CI = 2,88–3,99).

### Fazit

Das RA-bezogene Sterberisiko habe zwar im Studienverlauf abgenommen, resümieren die Autoren. Dennoch gebe es bei RA-Patienten weiterhin eine erhöhte Gesamtmortalität und ein erhöhtes Risiko für spezifische Todesursachen. Die meisten zusätzlichen Todesfälle bei RA-Patienten waren kardiopulmonalen Erkrankungen zuzuordnen.

### QUELLE

- Johnson TM et al.: A Narrowing Mortality Gap: Temporal Trends of Cause-Specific Mortality in a National, Matched Cohort Study in US Veterans with Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res 2022, epub November 4; doi.org/10.1002/acr.25053

### Rheumatoide Arthritis

## Kumulation lokaler Gelenkentzündungen bei radiologischen Schäden

Zwischen lokalen Gelenkentzündungen und der Progression radiologischer Schäden im betroffenen Gelenk gibt es nach aktuellen niederländischen Daten einen Zusammenhang: Mit zunehmender Zahl von Gelenkentzündungen schreitet die Progression voran.

### Häufig radiologische Schäden

Die neuen Daten basieren auf einem 10-Jahres-Follow-up von 473 Teilnehmern der niederländischen BeSt-Studie. Es handelt sich initial um Patienten mit früher RA, die mit vier Therapiestrategien behandelt wurden. Bei jedem Arztbesuch alle drei Monate wurde untersucht, ob Gelenke geschwollen oder druckempfindlich waren. Radiologische Untersuchungen von Händen und Füßen wurden jährlich vorgenommen. Bei Studienende wurden bei 80% der Behandelten trotz langfristig guter Krankheitskontrolle radiologische Gelenkschäden festgestellt. Der Sharpvan-der-Heijde-Score der Studienteilnehmer hatte im Median um 1,5 Punkte zugenommen. 16% der insgesamt 15.826 untersuchten Gelenke wiesen radiologische Schäden auf.

### Geschwollene Gelenke und lokale Entzündungen als Prädiktoren

Die Zahl geschwollener Gelenke im Studienverlauf und Häufungen lokaler Entzündungen in einem Gelenk waren Prädiktoren für eine Progression radiologischer Gelenkschäden. Von den Gelenken mit radiologischen Schäden

bei Studienende waren 46% bei Studienbeginn geschwollen. Von Gelenken ohne radiologische Progression waren dies zu Beginn nur 35%. Zudem waren Gelenke mit radiologischen Schäden im Median bei sechs Praxisbesuchen geschwollen, Gelenke ohne Schäden nur bei drei. Die Assoziationen bestanden sowohl bei Gelenk-

spaltverengungen als auch bei Erosionen. Auch die Wahl der medikamentösen Therapie hatte Einfluss auf die Entwicklung von radiologischen Schäden. Am stärksten war der Zusammenhang zwischen Gelenkschwellungen und Schäden in der Gruppe von Patienten mit einer Methotrexat-Monotherapie, am geringsten bei Patienten, die

bereits initial mit Infliximab plus Immunmodulatoren behandelt wurden.

#### ↘ QUELLE

- Heckert SL, Bergstra SA et al.: Frequency of joint inflammation is associated with local joint damage progression in rheumatoid arthritis despite long-term targeted treatment. RMD Open 2023; 9: e002552; doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002552

## EULAR

### Empfehlungen zum Screening und zur Prophylaxe von Infektionen

Patienten mit autoimmunen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen (AIIRD) haben bekanntlich ein erhöhtes Risiko für chronische und opportunistische Infektionen, insbesondere unter einer Therapie mit Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren. Bereits vor der Behandlung sollten die Patienten auf solche Infektionen gescreent werden. Eine Taskforce der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) hat Empfehlungen dafür erarbeitet. Das Ergebnis sind vier übergeordnete Prinzipien und acht Empfehlungen („Points to consider“)

#### Vier übergeordnete Prinzipien

- A: Gemeinsame Entscheidungsfindung:** Über das Infektionsrisiko sollten die Patienten vor und regelmäßig während der Therapie mit konventionellen (cs), biologischen (b) und gezielt wirkenden (ts) krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) aufgeklärt werden. Die Patienten sollten wissen, wie sie frühzeitig eine Infektion erkennen und wann sie schnell medizinische Hilfe suchen sollten.
- B: Multidisziplinäres Management:** Rheumatologen sollten mit anderen Spezialisten (Infektiologen, Pneumologen, Hepatologen, Gastroenterologen) bei der Prophylaxe und beim Management chronischer und opportunistischer Infektionen zusammenarbeiten.
- C: Individualisiertes Vorgehen:** Individuelle Patientenfaktoren (Alter, Komorbiditäten, Medikationen, Reiseverhalten, Rauchen) sollten bei den Entscheidungen berücksichtigt werden.
- D: Nationale/Regionale Unterschiede:** Nationale und regionale Empfehlungen, etwa zur Prävalenz von Pathogenen, sollten beim Management von AIIRD-Patienten berücksichtigt werden.

#### Acht Empfehlungen

1. Ein **Screening auf Tuberkulose (TB)** wird bei allen Patienten vor Beginn einer Therapie mit bDMARDs und tsDMARDs empfohlen und sollte auch vor dem Einsatz von csDMARDs, Immunsuppressiva und Glukokortikoiden (abhängig von Dosis und Dauer) erwogen werden, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für TB wie Alkoholabusus und Rauchen.
2. Ein **Screening auf eine latente TB** sollte entsprechend (inter)nationaler Empfehlungen erfolgen und umfasst i. d. R. einen Röntgenthorax und einen Interferon-Gamma Release Assay (IGRA), der laut Expertengruppe möglichst gegenüber einem Tuberkulin-Hauttest zu bevorzugen ist.
3. Bei einer evtl. TB-Therapie müssen potenzielle **Interaktionen** zwischen den Medikamenten und Präparaten zur Behandlung von AIIRD berücksichtigt werden.
4. Alle Patienten müssen vor Beginn einer antientzündlichen Rheumatherapie **auf eine Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion gescreent** werden. Träger von HBV oder einer zurückliegenden Infektion haben ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Reaktivierung und sollten evtl. eine Prophylaxe erhalten.

5. Ein **Screening auf eine Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion** sollte vor Therapiebeginn ebenfalls erwogen werden. Empfohlen wird das Screening bei Patienten mit Risikofaktoren für eine HCV-Infektion oder auffälligen Leberwerten wie erhöhter Alanin-Aminotransferase.
6. Ein **HIV-Screening** wird vor Beginn einer Biologikatherapie empfohlen und sollte auch vor dem Einsatz von csDMARDs, tsDMARDs, Immunsuppressiva und Glukokortikoiden erwogen werden.
7. Patienten, die laut Anamnese nicht immun gegen das **Varizella-zoster-Virus** sind, sollten über die Bedeutung der **Postexpositions-Prophylaxe** nach Kontakt mit einer infizierten Person informiert werden.
8. Eine **Prophylaxe gegen die Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie** sollte bei Patienten unter hochdosierten Glukokortikoiden erwogen werden, insbesondere bei kombinierter Behandlung mit Immunsuppressiva.

#### ↘ QUELLE

- Fragoulis GE, Nikiphorou E et al.: 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases, Ann Rheum Dis 2022, Epub; doi.org/10.1136/ard-2022-223335

Axiale Spondyloarthritis**Literatur-Review zur Biologikatherapie: beste Daten für TNF- und Interleukin-17-Inhibitoren**

Studien unterstreichen die Wirksamkeit von TNF- und Interleukin(IL)-17-Inhibitoren bei Patienten mit röntgenologischer und nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (r-axSpA bzw. nr-axSpA). Dagegen kann für IL-23- und IL-12/23-Inhibitoren bisher kein relevanter Nutzen belegt werden. Das sind die Ergebnisse eines systematischen Literatur-Reviews zum Einsatz biologischer DMARDs bei axSpA-Patienten. Sie sollen die Basis für neue Empfehlungen zum Management der axSpA der Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) und der EULAR bilden.

**148 Publikationen ausgewertet**

Ausgewertet wurden insgesamt 148 Publikationen, darunter randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), Strategiestudien und Beobachtungsstudien (letztere nur zur Bewertung von Sicherheit und extra-muskuloskeletalen Manifestationen) im Zeitraum von 2016 bis 2021. Dabei hat sich der Stellenwert von TNF-Inhibitoren (TNFi) als bewährte Biologika bei axSpA-Patienten bestätigt. Die Wirksamkeit fast aller TNFi wurde bei r-axSpA mit 1a-Evidenz (Certolizumab 1b) und bei nr-axSpA mit 1b-Evidenz bewertet. In den Studien mit Certolizumab und Golimumab bestand ein geringes Risiko für eine Verzerrung, wie die Autoren hervorheben. Dokumentiert wurde auch die Vergleichbarkeit von Originatoren und Biosimilars. Eine Verlängerung des Applikationsintervalls im Verlauf einer Therapie mit TNFi habe sich im Vergleich zu Standarddosierungen nicht als unterlegen erwiesen.

**Fehlende Daten zur Langzeitsicherheit**

Klinisch relevante Effekte von IL-17-Inhibitoren (Secukinumab/Ixekizumab) beim ASAS40-Ansprechen im Vergleich zu Placebo wurden in 15 RCTs belegt. Dabei konnte die Wirksamkeit dieser Biologika sowohl bei TNFi-naiven als auch bei Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf TNFi belegt werden. IL-23- und IL-12/23-Inhibitoren (Risankizumab/Ustekinumab) zeigten in den bisherigen Studien keinen relevanten klinischen Nutzen. Hinsichtlich der Therapiesicherheit ergaben sich in Beob-

achtungsstudien zu TNFi keine neuen Signale. Für den Beleg der Langzeitsicherheit von IL-17-Inhibitoren fehlten entsprechende Daten. Secukinumab (1 Studie) und Etanercept (2 Studien) wurden in Beobachtungsstudien im Vergleich zu monoklonalen TNFi mit einem erhöhten Risiko für Uveitis assoziiert.

**QUELLE**

- Webers C et al.: Efficacy and safety of biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. Review Ann Rheum Dis 2023; 82(1):130-141; doi.org/10.1136/ard-2022-223298

Ankylosierende Spondylitis**C-reaktives Protein – ein Surrogatmarker für radiologische Progression**

Auch bei Patienten mit gut kontrollierter ankylosierender Spondylitis (AS) schreiten langfristig radiologische Schäden voran. Als Surrogatmarker für dieses Risiko können laut den Daten einer Studie aus Südkorea die Blutspiegel an C-reaktivem Protein (CRP) dienen.

In der Studie wurden die medizinischen Daten von 377 AS-Patienten ausgewertet, die unter Therapie mit TNF-Inhibitoren einen Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) < 4 hatten, deren Erkrankung also gut kontrolliert war. Die Autoren haben untersucht, inwieweit unterschwellige Entzündungen Treiber einer radiologischen Progression sein können. Dazu wurden die CRP-Spiegel der Patienten beurteilt, die im Zeitraum von Januar 2001 bis Dezember 2018 in 6-Monatsintervallen gemessen worden waren. Die kumulativen Summenwerte des CRP in den zurückliegenden 18 bis 36 Monaten korrelierten nach Angaben der Autoren eng mit dem modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS). Signifikant war die Assoziation zwischen dem Summenscore in den vergangenen 24 Monaten mit dem mSASSS nach 24 Monaten.

**Fazit**

Unterschwellige Entzündungen korrelieren bei AS mit einer radiologischen Progression. Das gilt auch bei Patienten mit einem BASDAI < 4 unter Therapie mit TNFi.

**QUELLE**

- Koo BS et al., Relationship Between Inflammation and Radiographic Progression in Patients With Ankylosing Spondylitis Attaining a BASDAI of Less Than 4 During Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment. The Journal of Rheumatology 2022; 49 (12): 1328-1334; doi.org/10.3899/jrheum.220157

**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@iww.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

**Hinweis**

Alle Rechte am Inhalt liegen beim Verlag. Nachdruck und jede Form der Wiedergabe auch in anderen Medien sind selbst auszugsweise 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.