

Risikofaktoranalyse

Rauchen erhöht das Risiko für chronisch-entzündliche Arthritiden, Statine beugen vor

Einige potenzielle Risikofaktoren, die das Auftreten von chronisch-entzündlichen Arthritiden wie Rheumatoide Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis (PsA), ankylosierende Spondylitis (AS) sowie der chronisch-entzündlichen Hauterkrankung Psoriasis (PsO) erhöhen, sind bereits identifiziert. Doch welche Gewichtung haben diese Faktoren und wie groß sind die Unterschiede bei den Erkrankungen? US-Wissenschaftler*innen haben versucht, diese Fragen in einer hypothesengenerierenden Studie zu klären.

Die Analyse der Daten von vier großen Fall-Kontroll-Studien zu den vier oben genannten Erkrankungen zeigt, dass Rauchen (aktuell und früher) sowie moderater, regelmäßiger Alkoholkonsum (vor allem in der Vergangenheit) das Risiko für alle vier untersuchten Erkrankungen in einer Größenordnung von 20 bis zu 70 Prozent erhöhen. Der Zusammenhang von Rauchen mit dem AS-Risiko (Odds Ratio [OR], 95 % confidence interval [CI] = 1,3 bei aktuellen Raucher*innen; OR, 95 % CI = 1,18 bei Ex-Raucher*innen) war bei Frauen deutlicher als bei Männern. Die Einnahme von Statinen wurde hingegen bei allen untersuchten Erkrankungen mit reduzierten relativen Risiken assoziiert, in einer Größenordnung von - 40 bis zu - 60 Prozent. Die US-Wissenschaftler*innen haben für ihre Analyse elektronische Gesundheitsakten von mehr als 111.000 Patient*innen mit PsO, rund 28.350 mit RA, 7.600 mit PsA und 3.250 mit AS in den Jahren 1994 bis 2015 ausgewertet und deren Risikoprofil mit dem Risikoprofil gematchter Kontrollpersonen aus der Allgemeinbevölkerung abgeglichen (mit jeweils der zehnfachen Anzahl). In der Multivarianz-Analyse fanden sich neben Rauchen und moderatem Alkoholkonsum als gemeinsame Risikofaktoren für

alle Erkrankungen weitere Übereinstimmungen:

- Übergewicht und Adipositas waren signifikante Risikofaktoren sowohl für PsA als auch PsO mit Erhöhungen des relativen Risikos von bis zu 64 Prozent bei PsA und 27 Prozent bei PsO.
- Eine frühere Gichterkrankung korrelierte mit einem um fast 70 Prozent erhöhten RA-Risiko und einem mehr als verdoppelten PsA-Risiko.
- Eine Uveitis war mit einem erhöhten RA-Risiko (OR, 95 % CI = 3,79) und AS-Risiko (OR, 95 % CI = 37,97) verbunden.
- Zu den gemeinsamen Risikofaktoren für RA und AS zählten Anämie (OR, 95 % CI = 1,26 bzw. 1,57), Osteoporose (OR, 95 % CI = 1,43 bzw. 2,93) und entzündliche Darmerkrankungen (OR, 95 % CI = 1,56 bzw. 5,46).

Die präventive Wirkung von Statinen wurde bei allen untersuchten chronisch-

entzündlichen Erkrankungen beobachtet. Allerdings seien hier weitere Untersuchungen notwendig, betonen die Autor*innen, um einen möglichen Bias bei Studienteilnehmer*innen mit Statinaufnahme auszuschließen.

Überraschenderweise wurde bei Diabetiker*innen ein verringertes Risiko für alle untersuchten Erkrankungen gefunden. Die Autor*innen erklären dies mit einem möglichen protektiven Effekt von Antidiabetika wie Metformin. Weitere Befunde der Risikofaktoranalyse sind wie folgt:

- Eine PsA wurde auch mit Pharyngitis und Hautinfektionen assoziiert.
- Gastrointestinale Infektionen korrelierten mit dem Auftreten einer AS.
- Influenza wurde negativ mit dem Auftreten chronisch-entzündlicher Arthritiden assoziiert. Die Gründe dafür sind unklar.

Weitere Studien seien notwendig, um belegen zu können, dass die identifizierten Risikofaktoren eine kausale Wirkung hätten, resümieren die Autor*innen.

▾ QUELLE

- Meer E et al. Risk Factors for Diagnosis of Psoriatic Arthritis, Psoriasis, Rheumatoid Arthritis, and Ankylosing Spondylitis: A Set of Parallel Case-control Studies. The Journal of Rheumatology 2022; 49: 53–9. doi.org/10.3899/jrheum.210006

Metaanalyse

Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität bei AS und PsA

Patient*innen mit Psoriasis-Arthritis (PsA) und ankylosierender Spondylitis (AS) haben ein erhöhtes Risiko für kardiometabolische Erkrankungen. Ob auch die Sterblichkeit erhöht ist, konnte in bisherigen Studien nicht zweifelsfrei geklärt werden. Bei einer neuen Auswertung von elf PsA-Studien wurde insgesamt keine erhöhte Gesamtmortalität der Patient*innen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gefunden. >>

Allerdings war in einer Subgruppen-Analyse das Sterberisiko von Frauen um 19 Prozent erhöht. Zudem waren bei PsA-Patient*innen spezifische Todesursachen (kardiovaskulär, respiratorisch, infektiös) um 21 Prozent höher als in der Allgemeinbevölkerung. Bei AS-Patient*innen war die Gesamtmortalität um 64 Prozent und die kardiovaskuläre Mortalität (untersucht in drei Studien) um 35 Prozent höher als in der Allgemeinbevölkerung (Daten von sechs

Studien. Nicht-kardiale Todesursachen wurden in den AS-Studien nicht untersucht. Die Autor*innen betonen die Notwendigkeit frühzeitiger Screenings auf kardiovaskuläre Risikofaktoren.

☒ QUELLE

- Chaudhary H et al. All-Cause and Cause-Specific Mortality in Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Research* 2021; doi.org/10.1002/acr.24820

Update EULAR-Empfehlungen

Immunmodulatorische Therapien bei COVID-19-Infizierten

Die Coronapandemie bleibt eine medizinische Herausforderung. Die European League Against Rheumatism (EULAR) betont in ihren überarbeiteten Empfehlungen zum Einsatz immunmodulatorischer Therapien bei COVID-19-Infizierten: „Der Phänotyp einer SARS-CoV-2-Infektion ist heterogen und reicht von asymptomatischen bis hin zu tödlichen Verläufen aufgrund von Multiorganversagen.“

Verschiedene Immunmechanismen und systemische Entzündungsreaktionen wurden vor allem mit der Entwicklung schwerer COVID-19-Verläufe assoziiert. Entsprechend wird hier ein Potenzial immunmodulatorischer Therapien gesehen, um die Prognose günstig zu beeinflussen. Die EULAR hat die verfügbaren Daten neu analysiert und ihre Empfehlungen aktualisiert. Die zentralen Punkte:

- Bei Patient*innen mit SARS-CoV-2-Infektion (bei nicht-hospitalisierten ebenso wie bei hospitalisierten Patient*innen), bei denen keine Sauerstofftherapie erforderlich ist, gibt es derzeit keine Evidenzen, die den Beginn einer immunmodulatorischen Therapie unterstützen.
- Patient*innen, die eine Sauerstofftherapie benötigen oder beatmet werden müssen, sollten systemische Glukokortikoide erhalten, die mit einer Verringerung der Mortalität assoziiert worden sind. Die besten Evidenzen liegen für Dexamethason vor.
- Weitere Optionen in dieser Personengruppe: Die Kombination von Glukokortikoiden mit Tocilizumab sollte erwogen werden (Soll-Empfehlung),

alternativ könnte auch eine Kombination mit Baricitinib oder Tofacitinib erfolgen (Kann-Empfehlung). Möglicherweise könnten dadurch Krankheitsprogression und Mortalität verringert werden, so die EULAR.

- Es gibt keine robusten Evidenzen, die für den Einsatz von Anakinra oder Canakinumab oder niedrig-dosiertes Colchizin sprechen.
- Hydroxychloroquin sollte bei SARS-CoV-2-Infektionen vermieden werden.
- Für den Einsatz anderer immunmodulatorischer Therapie, z. B. Interferonblocker, Leflunomid, Eculizumab oder Cyclosporin, werden nur unzureichende Evidenzen gesehen.

☒ QUELLEN

- Alunno A, Najm A, Machado PM, et al. 2021 update of the EULAR points to consider on the use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2021; doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221366
- Alunno A, Najm A, Machado PM, et al. EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 698–706; doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219724

US-Daten

Günstigere COVID-19-Verläufe bei RA-Erkrankten unter TNF-Hemmern

Patient*innen mit Rheumatoider Arthritis (RA) unter Systemtherapien, die sich mit COVID-19 infizieren, haben vermutlich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung i. d. R. ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf.

Das legt eine US-Beobachtungsstudie mit Daten von rund 315.000 COVID-19-Infizierten im Zeitraum 02/2020 bis 12/2020 nahe. Erfasst waren u. a. Patient*innen mit RA (n=2306), mit Psoriasis-Arthritis (n=421) und Colitis ulcerosa (n=811). Signifikant erhöht war das Risiko für schwere COVID-19-Verläufe nach Adjustierung an bestehende Komorbiditäten und demografischen Faktoren nur für RA-Patient*innen: Das Risiko für eine Klinikeinweisung war bei ihnen relativ um 25 Prozent und die Klinikmortalität um 35 Prozent höher als bei Infizierten aus der Allgemeinbevölkerung. Die Prognose der RA-Patient*innen war jedoch auch von den eingesetzten Immuntherapeutika abhängig. Am besten fielen die Daten für Tumornekrosefaktor-alpha-Hemmer (TNFi) aus. Das Hospitalisierungsrisiko bei Patient*innen unter dieser Therapie war relativ um 68 Prozent geringer als bei Patient*innen unter Nicht-TNFi-Hemmern und sogar um 23 Prozent geringer als bei COVID-19-Patient*innen ohne Autoimmunerkrankung (Vergleichsgruppe). Bei RA-Patient*innen unter Tofacitinib war das Hospitalisierungsrisiko numerisch, aber nicht signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Unter konventionellen Basistherapeutika war es um rund 20 Prozent erhöht.

☒ QUELLE

- Curtis JR et al. Characteristics, Comorbidities, and Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Patients With Autoimmune Conditions Treated With Systemic Therapies: A Population-based Study. *J Rheumatol* 2022; doi.org/10.3899/jrheum.210888

UK-Daten**Viele Patient*innen bereits im frühen RA-Stadium von Fatigue betroffen**

Fatigue tritt häufig bereits im frühen Stadium einer Rheumatoiden Arthritis (RA) auf und bleibt im weiteren Krankheitsverlauf i. d. R. bestehen, selbst bei Verbesserungen der entzündlichen Krankheitsaktivität unter Therapie. Das zeigen die Daten einer britischen Multicenterkohorte von insgesamt 1.236 Patient*innen mit früher RA. Diese Patient*innen (zwei Drittel Frauen, ein Drittel Männer) waren im Mittel 57 Jahre alt und im Mittel seit elf Monaten erkrankt.

Bereits bei der Eingangsuntersuchung wurde bei 44 Prozent der Studienteilnehmer*innen eine Fatigue und bei 19 Prozent eine schwere Fatigue festgestellt. Im Verlauf von drei Jahren änderte sich an diesen Prävalenzraten nur wenig. Objektive Messungen von Entzündungsparametern wie die Zahl der geschwollenen Gelenke oder die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) korrelierten nach Angaben der Autor*innen nicht mit den Fatigue-Raten. Prädiktoren für eine Fatigue waren bei der Eingangsuntersuchung weibliches Geschlecht, höhere Schmerzintensität, mentale und funktionale körperliche Beeinträchtigungen sowie höhere Disease Activity Scores (DAS 28). Wie die britischen Wissenschaftler*innen berichten, tragen vermutlich – wie bei Schmerzen – zentrale Mechanismen zu einer persistierenden Fatigue bei. Entsprechend seien zum Management einer Fatigue zusätzlich gegen diese Mechanismen gerichtete Interventionen notwendig.

↘ QUELLE

- Curtis RC et al.: Fatigue in early rheumatoid arthritis: data from the Early Rheumatoid Arthritis Network. *Rheumatology* 2021, epub December 27. doi.org/10.1093/rheumatology/keab947

Sicherheitsstudie**RA: Erhöhte MACE- und Krebsraten unter Tofacitinib dokumentiert**

Hinweise auf vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse und Krebserkrankungen bei Patient*innen mit Rheumatoider Arthritis (RA) unter Therapie mit Tofacitinib haben sich in der Sicherheitsstudie ORAL Surveillance bestätigt. Die Nicht-Unterlegenheit des Januskinase-Hemmstoffs im Vergleich zu einem Tumornekrosefaktor-alpha-Hemmstoff konnte bei diesen Endpunkten nicht belegt werden. Die Studienergebnisse wurden im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht.

Insgesamt 4.362 Patient*innen mit aktiver RA wurden im Rahmen der Studie über im Median vier Jahre im Verhältnis 1:1:1 randomisiert mit Tofacitinib (5 mg oder 10 mg zweimal täglich) oder einem TNF-alpha-Hemmer behandelt. Dies erfolgte mit einer Behandlung mit Methotrexat und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor. Coprimäre Endpunkte waren die Raten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) und Krebserkrankungen (mit Ausnahme von Nicht-Melanom-Hautkrebs).

Die Nichtunterlegenheit einer Tofacitinib-Therapie wurde nicht erreicht. Bei kombinierter Auswertung der beiden Tofacitinib-Gruppen betragen die MACE-Raten 3,5 Prozent und die Krebsraten 4,2 Prozent im Vergleich zu 2,5 Prozent bzw. 2,9 Prozent bei Einsatz eines TNF-Hemmers. Daraus wurden Risikoerhöhungen von 33 Prozent (Hazard ratio [HR]=1,33, 95 % confidence interval [CI] = 0,91–1,94) für MACE und von 48 Prozent (HR=1,48, 95 % CI = 1,04–2,09) für Krebserkrankungen errechnet. Auch bei sekundären Endpunkten wie der Rate opportunistischer Infektionen (inklusive Herpes zoster und Tuberkulose), der Herpes-zoster-Erkrankungen sowie von Nicht-Melanom-Hautkrebs wurden in den Tofacitinib-Gruppen signifikante Risikoerhöhungen beobachtet.

Im begleitenden Editorial zur Studie zieht der Wissenschaftler Jasvinder Singh aus Birmingham (USA) das

Fazit, dass bei Einsatz von Tofacitinib in der RA-Therapie die Risiken im Vergleich zu TNF-Hemmern gegenüber den möglichen Patientenpräferenzen für eine orale Medikation abgewogen werden sollten.

↘ QUELLEN

- Ytterberg S et al.: Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2022;386:316-26. doi.org/10.1056/NEJMoa2109927
- Singh J: Risks and Benefits of Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis — Past, Present, and Future. *N Engl J Med* 2022; 386:387-389. doi.org/10.1056/NEJMe2117663

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 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.