

Rheumatoide Arthritis (RA)

Komplexes Wechselspiel aus Umgebungs-, Lifestyle- und genetischen Faktoren trägt zur RA bei

Die Entstehung entzündlicher Autoimmunerkrankungen wie RA basiert auf einem komplexen Wechselspiel von genetischen Faktoren, Umgebungs- und Lifestylefaktoren. Welche Faktoren dabei die zentrale Rolle einnehmen, ist Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Untersuchungen, aber bis heute nur z. T. verstanden. Schwedische Forscher beleuchten in einem Review-Artikel den Erkenntnisstand.

Genetische Faktoren

Der Einfluss der Genetik scheint geringer zu sein als oftmals angenommen. Laut Studien bei eineiigen Zwillingen liegt die Konkordanz einer RA bei circa 15 Prozent. In neueren populationsbezogenen Studien wurde die Konkordanz einer seropositiven RA-Erkrankung (ACPA- oder RF-positiv) bei beiden Zwillingen mit rund 10 Prozent beziffert, die Konkordanz einer seronegativen Erkrankung auf nur 5 Prozent. Es bleibt somit großer Raum für andere Einflussfaktoren. Die Datenlage zur Bewertung einzelner Faktoren ist aber nicht sehr groß.

Lebensstil

Rauchen gilt als unabhängiger Risikofaktor für eine RA. Ein starker Einfluss wurde nach Angaben der schwedischen Forscher vor allem bei seropositiven RA-Populationen beobachtet. Auch Übergewicht wurde in den meisten Studien mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert. Recht uneinheitlich sind die Daten zum Einfluss von Ernährungsfaktoren. Vermutet wird ein gewisser Schutz vor einer RA bei reichhaltigem Konsum von fettem Fisch oder Omega-3-Fettsäuren. Verstärkt wird hingegen das RA-Risiko laut neueren Studien durch hohen Kochsalzkonsum.

Ernährungsempfehlungen werden aber bisher bei limitierter Datenlage nicht gegeben. Ein Alkoholkonsum scheint in moderatem Maße das RA-Risiko zu reduzieren.

Studien zur körperlichen Aktivität konnten bisher keine protektiven Effekte von regelmäßigem Sport auf das Erkrankungsrisiko nachweisen. Es gibt allerdings Evidenzen, dass Patienten, die regelmäßig körperlich aktiv waren, einen milderen Krankheitsverlauf einer RA aufweisen als Patienten mit überwiegend inaktivem Lebensstil.

Berufsbezogene Faktoren

Berufsbezogene Risiken sind ebenfalls möglich, aber auch hier gibt es bisher nur wenige Daten. Z. B. wurde eine Quarzstaubexposition mit der Entstehung einer RA assoziiert, insbesondere mit seropositiven Erkrankungen. Als wahrscheinlich gilt eine Interaktion zwischen Rauchen und Quarzstaubexposition. Arbeiten in kalter Umgebung, Schicht- oder Nachtarbeit korrelierten in Studien ebenfalls mit einem moderat erhöhten RA-Risiko. Weitere Untersuchungen seien nötig, so die Autoren.

Hormonelle Faktoren

Hinweise gibt es auch für einen Einfluss hormoneller Faktoren auf das RA-Risiko.

Stillen wurde in einigen Studien mit einem verringerten RA-Risiko assoziiert. Auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva in der Vergangenheit korrelierte in einer Fall-Kontroll-Studie mit einem verringerten Risiko einer ACPA-positiven RA.

Infektionen

Ob Infektionen das RA-Risiko beeinflussen können, ist unklar. Eindeutige Hinweise für einen Einfluss gibt es bisher nur für eine Infektion mit *Porphyromonas gingivalis*, den klassischen Erregern einer Parodontitis. Diese Bakterien generieren citrullinierte Proteine, die mit ACPA interagieren, und könnten womöglich auch eine ACPA-RA triggern, so die Autoren.

Fazit

Alle genannten Faktoren könnten individuell in komplexen Interaktionen – lange Zeit vor dem Auftreten der ersten charakteristischen Krankheits-symptome wie Arthralgien – an der Ätiologie einer RA beteiligt sein. „Die krankheitsassoziierte Autoimmunität entwickelt sich lange vor den ersten Krankheitssymptomen“, so die Autoren.

Zudem tragen vermutlich unterschiedliche molekulare Mechanismen zu den unterschiedlichen Symptomen einer RA wie z. B. Arthralgien, Gelenkentzündungen und Knochenverlust bei.

QUELLE

- Klareskog L et al., The importance of differences; On environment and its interactions with genes and immunity in the causation of rheumatoid arthritis. *J Intern Med*; 2020; 287: 514–533; doi: 10.1111/joim.13058

EULAR/ERA-EDTA**Neue Therapieempfehlungen zum Management einer Lupusnephritis**

Bis zu 40 Prozent aller Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) entwickeln eine Nierenbeteiligung, die nach wie vor mit hoher Morbidität, Mortalität und hohen Gesundheitskosten einhergeht. Zur optimalen Behandlung einer Lupusnephritis ist eine enge Zusammenarbeit von Rheumatologen und Nephrologen erforderlich. Eine Taskforce europäischer Experten aus diesen Fachbereichen – EULAR, European Renal Association / European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) – hat nun ihre gemeinsamen Empfehlungen zum Management einer Lupusnephritis aktualisiert.

Früherkennung entscheidend

Mit entscheidend für die Prognose ist die Früherkennung. SLE-Patienten mit jeglichen Zeichen einer Nierenbeteiligung wie glomerulärer Hämaturie, Proteinurie oder unerklärlichem Abfall der glomerulären Filtration seien Kandidaten für eine Nierenbiopsie, heißt es in dem Konsensuspapier. Zudem sollten bei allen Patienten mit Verdacht auf eine Nierenerkrankung die Antiphospholipid (aPL)-Antikörper, bei Verdacht auf eine Lupusnephritis eventuell auch anti-dsDNA und anti-C1q-Autoantikörper in Verbindung mit den Komplementspiegeln (C3 und C4) gemessen werden.

Therapieplanung und -ziele

Zur Beurteilung der Nierenbiopsie und Klassifikation einer Lupusnephritis werden die Kriterien der International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (2003) empfohlen. Bei Patienten in aktiven Phasen einer Lupusnephritis (Klassen III-IV, in ausgewählten Fällen Klasse V) wird initial eine intensive immunsuppressive Therapie empfohlen, um die Krankheitsaktivität zu kontrollieren, gefolgt von einer längeren Periode einer in der Regel weniger intensiven Therapie, um das Ansprechen zu erhalten und Rückfällen vorzubeugen. Das Ziel der Therapie, so die Autoren, sei ein langfristiger Erhalt der Nierenfunktion und eine Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität. Die Protein-

ausscheidung sollte innerhalb von sechs Monaten halbiert und innerhalb von zwölf Monaten auf Werte < 0,5-0,7 g/24 Stunden bei (fast) normaler GFR verringert werden. Bei Patienten mit ausgeprägter Proteinurie zu Beginn könne dies auch länger dauern.

Empfehlungen für die immunsuppressive Therapie

Für die immunsuppressive Therapie werden eine Reihe von Empfehlungen gegeben:

- Initial (Induktion) werden Mycophenolat-Mofetil (MMF 2-3 g/Tag oder Mycophenolsäure (MPA) in äquivalenter Dosis) oder niedrig dosiertes Cyclophosphamid (i. v. alle zwei Wochen) empfohlen, beides kombiniert mit Glukokortikoiden. Zur Reduktion der kumulativen Kortisondosis wird initial eine Stoßtherapie mit Methylprednisolon i. v. (Gesamtdosis 500-2.500 mg), gefolgt von Prednison oral (0,3-0,5 mg/kg KG täglich) über bis zu vier Wochen empfohlen. Die Dosis sollte im Verlauf von drei bis sechs Monaten bis auf Werte $\leq 7,5$ mg ausgeschlichen werden.
- Als Alternativen, insbesondere bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren bzw. ausgeprägter Proteinurie, werden MMF in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren (vor allem Tacrolimus) und hochdosiertes Cyclophosphamid genannt.

- Als Begleittherapie sollte Hydroxychloroquin gegeben werden (angepasst an GFR, Tagesdosen nicht über 5 mg/kg KG), sofern keine Kontraindikationen vorliegen und unter regelmäßigem ophthalmologischem Monitoring.
- Bei therapierefraktären Patienten wird ein Wechsel des initialen Induktionsregime oder der Einsatz von Rituximab empfohlen.
- In der langfristigen Erhaltungstherapie werden MMF/MPA oder Azathioprin empfohlen, abhängig vom initialen Regime und der Familienplanung.
- Das Biologikum Belimumab wird als add-on-Therapie empfohlen, um Glukokortikoide einzusparen, die extra-renale Lupusaktivität zu kontrollieren und das Risiko extra-renaler Flares zu verringern.

Merke

Die meisten renalen Flares ereignen sich nach Angaben der Experten innerhalb von 5–6 Jahren nach Therapiebeginn. Deshalb sollte die immunsuppressive Therapie möglichst nicht vor diesem Zeitraum abgesetzt werden. Eine Therapiedeeskalation kann bei Patienten mit anhaltendem kompletten Ansprechen erwogen werden; dabei sollten zuerst Glukokortikoide ausgeschlichen werden. Beim Absetzen von Immunsuppressiva wird ebenfalls eine graduelle Dosisverringering empfohlen.

QUELLE

- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 update of the joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2020, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924

Rheumatoide Arthritis (RA)**Glukokortikoidtherapie:
Risiko schwerer Infekte
und Nutzen abzuwägen**

US-Daten bei Krankenversicherten mit RA verdeutlichen die steigende Gefahr hospitalisationspflichtiger Infekte bei längerfristigem Einsatz systemischer Kortikosteroide, selbst bei geringen Tagesdosen < 5 mg. Das Risiko stieg mit zunehmenden Dosierungen weiter an.

Retrospektiv ausgewertet wurden die Daten von rd. 220.000 erwachsenen RA-Patienten, die von 2006 bis 2015 bei zwei großen US-Krankenkassen versichert waren (172.000 bei Medicare, über 44.000 bei Optum). Beobachtungen erfolgten bei Patienten, die mindestens sechs Monate mit stabilen Antirheumatikadosierungen behandelt worden waren. 47,1 % (Medicare) bzw. 39,5 % (Optum) der Patienten erhielten nach sechs Monaten systemische Glukokortikoide. Im Vergleich zu Versicherten ohne Kortikosteroidtherapie stieg die kumulative Jahresinzidenz von Infektionen, die eine stationäre Behandlung erforderten, an – bei Tagesdosen von

- < 5 mg geringfügig, aber signifikant auf 11,0 % vs. 8,6 % (Medicare) bzw. 5,2 % vs. 4,0 % (Optum),
- 5 bis 10 mg auf 14,4 % bzw. 8,1 %,
- > 10 mg auf 17,7 % bzw. 10,6 % [1].

Obwohl diese Risiken bedacht werden müssen, gibt es jedoch auch Hinweise, dass der positive Effekt systemischer Glukokortikoide deren unerwünschte Wirkungen überwiegen kann [2].

↘ QUELLE

- [1] George MD et al.: Risk for Serious Infection With Low-Dose Glucocorticoids in Patients With Rheumatoid Arthritis. A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020; doi: 10.7326/M20-1594
- [2] Buttgerit F: Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence (*Nat Rev Rheumatol* 2020 Apr;16(4):239-246; doi: 10.1038/s41584-020-0370-z.

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD)**MTX bei RA-Patienten offenbar kein Risikofaktor für ILD**

Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) erkranken gehäuft an ILD. Erhöht die Standardtherapie mit Methotrexat (MTX) das Risiko für diese Folgeerkrankung, wie seit Jahren vermutet? Zwei aktuelle Studien widerlegen diese Annahme.

Mindestens fünf bis zehn Prozent aller RA-Patienten entwickeln eine ILD, die bei schwerem Verlauf zu Lungenfibrose und vorzeitigem Tod führen kann. Eine MTX-Therapie ist aber offenbar kein eigenständiger Risikofaktor für eine ILD. „Das Risiko für eine ILD bei RA-Patienten ist zwar insgesamt höher als in der Allgemeinbevölkerung. Basierend auf den vorliegenden Daten gibt es aber keinen evidenten Zusammenhang zur Behandlung mit MTX“, fasste Prof. Dr. Lene Dreyer von der Aalborg Universität in Dänemark beim eULAR-Kongress die Ergebnisse der neuen Daten aus dem Dänischen Nationalen Patientenregister sowie dem DANBIO Register für rheumatische Erkrankungen zusammen. Ausgewertet wurden die Krankheitsverläufe von insgesamt rund 30.500 RA-Patienten, die zwischen 1997 und 2015 dort registriert waren. Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen einer ILD, Atemproblemen und der jeweiligen Medikation.

Zum gleichen Ergebnis kommt auch eine aktuelle Fallkontrollstudie aus Frankreich, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen MTX-Gabe und Lungenerkrankungen untersuchte. „Bei insgesamt 1.223 RA-Patienten konnten wir zeigen, dass MTX nicht nur keinen Einfluss auf die Entstehung einer ILD hat, sondern diese sogar noch verzögern könnte“, resümierte Dr. Pierre-Antoine Juge aus Paris die Ergebnisse. Verglichen mit RA-Patienten, die keine MTX-Therapie erhielten, seien weniger als halb so viele RA-Patienten mit immunsuppressiver Therapie von ILD betroffen. Es seien allerdings noch weitere Untersuchungen nötig, um die Ergebnisse zu festigen, dass eine MTX-Therapie keinen negativen Einfluss auf

die Lungengesundheit von RA-Patienten habe, sagte Prof. Dr. John Isaacs von der Newcastle University, GB. Es müsse im Auge behalten werden, dass MTX eine akute Pneumonie auslösen könne. Empfohlen wird, RA-Patienten wegen des allgemein erhöhten ILD-Risikos regelmäßig auf Lungenveränderungen zu untersuchen.

↘ QUELLEN

- Ibfelt E.H., Kart Jacobsen R., Iskov Kopp T. et al.: Treatment with methotrexate and risk of lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based cohort study from Denmark. *eULAR* 2020, Abstract 1609
- Juge, P.A., Lee J.S., Lau J. et al.: Methotrexat and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *eULAR* 2020, Abstract 1678
- Pressemitteilung der EULAR vom 07.07.2020

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 M.A. (Chefredakteur),
Dipl.-Biologe Roland Fath (Schriftleiter),
Stefan Lemberg M.A. (Redakteur, 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.