

S

Spezial

Österreichische  
Ärztezeitung



# RHEUMATOLOGIE

## Osteoporose

Sequenzielle Osteoporosetherapien werden in Zukunft langjährige Therapien mit derselben Substanz ablösen. Dabei muss sorgfältig geprüft werden, welche Therapiesequenz für welchen Patienten geeignet ist. *Seite 25*

## Juvenile idiopathische Arthritis

Juvenile idiopathische Arthritis betrifft in Mitteleuropa etwa 1 von 1.000 Kindern. Im ersten Jahr nach Auftreten der Erkrankung erreichen bis zu 75 Prozent aller JIA Patienten eine komplette Entzündungsruhe, und es ist durchaus möglich, dass JIA Patienten von ihrer Krankheit geheilt werden können. *Seite 12*

## Rheuma in der Schwangerschaft

Noch immer gibt es wenig evidenzbasierte Informationen über den Einfluss der rheumatischen Erkrankung und ihrer medikamentösen Behandlung auf Schwangerschaftsverlauf und -Outcome. Eine aktive rheumatische Erkrankung stellt meist die größere Gefahr dar, viele Immunsuppressiva werden daher in der Schwangerschaft nicht mehr abgesetzt. *Seite 18*



# Inhalt

### Editorial

Prim. Univ. Prof. Dr. Kurt Redlich 5

### Psoriasisarthritis

Zahlreiche Therapiemöglichkeiten 6

### Rheumatoide Arthritis

Überblick und Update 9

### Juvenile idiopathische Arthritis

Komplette Remission möglich 12

### Fakten: Spondyloarthritis

16

### Rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft

Gute Planung notwendig 18

### Gicht

Nicht nur Gelenksbeschwerden 22

### Osteoporose

Sequenztherapie – das moderne Therapiekonzept 25

### EULAR-KONGRESS 2021

SARS-CoV-2 und rheumatische Erkrankungen 30

„Treat-to-Target“ beim Lupus erythematodes 32



## Spondyloarthritis

In den letzten Jahren haben Fortschritte in der Diagnostik und neue Therapieansätze das Bild der Spondyloarthritis grundlegend geändert.

*Seite 16*



## Psoriasisarthritis

Die klinische Präsentation der Psoriasisarthritis ist heterogen, als Therapieziel sollte eine Remission oder eine geringere Krankheitsaktivität angestrebt werden.

*Seite 6*

**Impressum: Medieninhaber und Verleger:** Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel.: +43 1 512 44 86-0 // **Auflage:** 20.000 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe // Wissenschaftliche Leitung:** Prim. Univ. Prof. Dr. Kurt Redlich // **Projektorganisation:** Dr. Sophie Fessel // **Anzeigenleitung Österreichische Ärztezeitung:** Bernhard Mitterhauser // **Senior Key Account:** Michaela Thenius // **Disposition:** Anna Hisch // **Grafik & Layout:** Ing. Eva-Christine Lichtensteiner // **Nachdruck und Wiedergabe,** auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Verlagshaus der Ärzte GmbH // **Druck:** Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // © Coverfoto: Sebastian Kaulitzki, Science Photo Library; Foto Editorial: beige-stellt // **Mit freundlicher Unterstützung von:** Accord, Eli Lilly, Gebro, Gilead, Janssen, Kwizda, Novartis. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf den Seiten 34 bis 35 oder den jeweiligen Inseraten. **Allgemeine Hinweise:** Für den Inhalt der Artikel zeichnet der jeweilige Autor verantwortlich. Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet; sie sind natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

## EDITORIAL

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

„Nun ward aus diesem Winter unseres Missvergnügens glorreicher Sommer, durch die Sonne Yorks“ heißt es bei William Shakespeare. Nun, ganz so dramatisch wie Richard III. sollte man die jetzige Situation vielleicht nicht einschätzen, trotzdem freuen wir uns wohl alle über die sommerliche COVID-Situation, die eine deutliche Entspannung mit sich bringt.

Dass in dieser Ausgabe der Österreichischen Ärztezeitung trotzdem das Thema COVID nicht fehlen darf, ist den Umständen geschuldet, nahm dieses Thema doch beim diesjährigen EULAR Kongress einen breiten Raum ein. Darüber hinaus haben wir in dieser Ausgabe aber viele weitere Themen aus der Rheumatologie behandelt, die nichts mit COVID zu tun haben, gleichsam als Vorboten hoffentlich zunehmender Normalisierung.

Der Themenbogen der diesjährigen Ausgabe spannt sich von der juvenilen idiopathischen Arthritis über die adäquate Behandlung rheumatisch-entzündlicher Erkrankungen in der Schwangerschaft bis hin zu den Therapieoptionen bei Psoriasisarthritis.



Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis konnten in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt werden. Für die nächsten Jahre wird eine noch stärker individuell maßgeschneiderte Therapie erwartet.

Da entzündlich-rheumatische Erkrankungen auch viele Frauen im gebärfähigen Alter betreffen, ist ein korrektes Krankheitsmanagement in der Schwangerschaft essentiell. Zu diesem Thema werden die wichtigsten Therapieempfehlungen zusammengefasst und auch auf die Problem-Trias rheumatische Erkrankung – Schwangerschaft – COVID-19 wird eingegangen.

Bei Patienten mit Gicht ist die Gesamtmortalität im Vergleich zu gesunden Personen doppelt so hoch; neben den Gelenkbeschwerden sind vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen mit einer Gicht assoziiert. Doch auch ein niedriger Harnsäure-Spiegel ist mit einem Anstieg der Mortalität verbunden, weswegen sich die Frage nach dem optimalen Harnsäure-Spiegel stellt.

Die Gelenkbeteiligung im Rahmen einer Psoriasis vulgaris – die Psoriasisarthritis – tritt häufig erst Jahre nach der Hautmanifestation auf. Eine Behandlung nach dem Treat-to-Target Prinzip wird empfohlen; bei der Wahl der Behandlung selbst sollte das eventuelle Vorliegen von Komorbiditäten beachtet werden.

Und so darf ich viel Spaß und die notwendige Muse beim Lesen dieses umfangreichen Heftes wünschen!

**Prim. Univ. Prof. Dr. Kurt Redlich**

*1. Vizepräsident der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation (ÖGR)*

*Leiter der 2. Medizinischen Abteilung für Innere Medizin und Rheumatologie an der Klinik Hietzing/Wien*

# Psoriasisarthritis

## ZAHLREICHE THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Die klinische Präsentation der Psoriasisarthritis ist heterogen, meist geht die Hautmanifestation der Gelenkbeteiligung um Jahre voraus. Als Therapieziel sollte eine Remission oder eine geringere Krankheitsaktivität angestrebt werden.

**P**soriasisarthritis (PsA) bezeichnet die entzündliche Gelenkerkrankung im Rahmen einer Psoriasis vulgaris. Je nach Literatur variiert die Häufigkeit der Gelenkbeteiligung zwischen zehn und 40 Prozent aller Psoriasis-Patienten. In Anbetracht einer Prävalenz von 1,5 bis zwei Prozent der Psoriasis in Österreich betrifft die PsA einen beträchtlichen Teil der Bevölkerung. Durch die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten im Bereich der Biologika rückten die Psoriasis und die PsA in den letzten Jahren mehrfach in den Fokus der Aufmerksamkeit. Neue Behandlungsleitlinien wurden veröffentlicht, um die Patientenversorgung weiter zu verbessern, wie beispielsweise die aktualisierten EULAR (European League Against Rheumatism)-Guidelines aus dem Jahr 2019.

### Pathogenese

Obwohl die Ursache der PsA gemeinsam mit der Psoriasis im Allgemeinen noch nicht gänzlich geklärt ist, weiß man, dass genetische und immunologische Faktoren sowie Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Während emotionale Belastungen, manche Medikamente (Betablocker, Lithium und andere) und mechanische Traumata eine Psoriasis auslösen oder verschlechtern können, könnten auch respiratorische Streptokokkeninfekte in der Entstehung einer PsA mit peripherer Gelenkbeteiligung eine spezielle Rolle spielen.

Verschiedene genetische Marker konnten mittlerweile mit der Entstehung einer PsA in Verbindung gebracht werden, darunter HLA-B27 und HLA-B17 für einen Achsenskelettbefall ähnlich der ankylosierenden Spondyloarthritis oder HLA-B38 und DR7a für eine periphere Arthritis im Rahmen einer Psoriasis. Eine HLA-Typisierung und Bestimmung anderer Biomarker ist dennoch für die Routinediagnostik der PsA außerhalb klinischer Studien derzeit noch nicht sinnvoll.

In den letzten Jahrzehnten konnten außerdem mehrere Biomarker identifiziert werden, die an Entstehung und Fortschreiten einer PsA beteiligt sind. So konnten zum Beispiel

Lymphozyten aus der Subpopulation der T-Helferzellen, die Interleukin (IL)-17 produzieren (Th 17), in der Synovialflüssigkeit betroffener Patienten nachgewiesen werden. Th 17 Lymphozyten produzieren darüber hinaus auch vermehrt IL-22. Weiters wurde eine vermehrte Ausschüttung von IL-23 und TNF-alpha an entzündlich veränderten Sehnenansatzstellen – eine typische Manifestation der PsA – nachgewiesen. Eben an diesen Entzündungsmediatoren orientierte sich die Entwicklung neuer Biologika zur Behandlung der PsA und Psoriasis Vulgaris in den vergangenen Jahren.

### Klinischer Befund

Die klinische Präsentation der PsA ist äußerst heterogen. In etwa 50 bis 60 Prozent der Fälle beginnt diese als asymmetrische Oligoarthritis peripherer Gelenke. Eine Synovitis der distalen Interphalangealgelenke tritt sehr häufig gleichzeitig mit psoriatischen Nägelveränderungen auf und sind typische Merkmale der PsA und Unterscheidungsmerkmal zur rheumatoiden Arthritis. Fast schon pathognomonisch für das Vorliegen einer PsA ist eine Daktylitis, also die strahlenförmige

Tab. 1: CASPAR-Kriterien zur Diagnose einer Psoriasisarthritis

Aktuelle Psoriasis oder Psoriasis in der Anamnese oder Familienanamnese	2 Punkte 1 Punkt
Psoriatischer Nagelbefall	1 Punkt
Negativer Rheumafaktor	1 Punkt
Aktuelle Daktylitis oder anamnestiche Daktylitis	1 Punkt
Juxtaartikuläre Knochenneubildung – radiologisch nachweisbar (Osteoproliferation)	1 Punkt

Entzündung eines ganzen Fingers oder einer Zehe. Seltener präsentiert sich die PsA auch als symmetrische Polyarthrit ähnlich einer rheumatoiden Arthritis oder als Spondyloarthritis mit Sakroiliitis. Bei letzterer findet sich häufiger eine HLA-B27-Positivität.

Ein weiteres häufiges Merkmal der PsA sind Nagelveränderungen in Form von Tüpfelnägeln, Ölflecken oder Onycholyse. Diese treten in bis zu 80 Prozent der Patienten mit PsA auf.

Enthesiopathien mit Schmerzen und Entzündungen von Sehnenansatzstellen kommen etwa in 50 Prozent aller Patienten mit PsA vor. Typischerweise betroffen ist der Sehnenansatz der Achillessehne mit Fersenschmerzen, aber prinzipiell können nahezu alle Sehnenansätze betroffen sein. Eine radiologische Besonderheit der PsA sind neben Erosionen gleichzeitig bestehende Knochenproliferationen an betroffenen Gelenken.

In den meisten Fällen gehen die Hautmanifestationen einer Psoriasis der Gelenkbeteiligung um mehrere Jahre voraus. In den seltenen Fällen, wo eine PsA ohne Hauterscheinungen vorkommt, ist eine Diagnose schwieriger. Hier spielt die Familienanamnese mit der Frage nach Vorliegen einer Psoriasis bei Verwandten eine Rolle. Zur Diagnosestellung einer Psoriasisarthritis können die CASPAR-Kriterien hilfreich sein (Tab. 1). Liegt ein Score von mindestens drei Punkten vor, ist von einer PsA auszugehen. Als Voraussetzung gilt das Vorliegen einer entzündlichen muskuloskelettalen Erkrankung.

## Therapiemöglichkeiten

Wie auch bei anderen rheumatologischen Erkrankungen empfiehlt die EULAR in ihren 2019 aktualisierten Guidelines eine Behandlung nach dem treat-to-target-Prinzip. Demnach sollte als Therapieziel eine Remission oder zumindest eine geringe Krankheitsaktivität angestrebt werden. Um dieses Ziel zu erreichen, sind regelmäßige Kontrollen mit Erfassen des Rheumastatus notwendig, da je nach Krankheitsaktivität die Therapie im Verlauf schrittweise eskaliert oder angepasst werden muss.

Nicht-steroidale-Antirheumatika (NSAR) sind weiterhin insbesondere bei der axialen Verlaufsform oder bei nur einzelnen entzündlich geschwollenen Gelenken als primäre Therapie empfohlen. Sollte keine ausreichende Besserung oder ein anhaltender Bedarf an NSAR über ein bis drei Monate hinaus nötig sein, ist der Start mit einem DMARD (disease-modifying-antirheumatic-drug) anzustreben.

Ähnliche Empfehlungen gelten für die vorwiegend intraartikuläre Injektion von Glukokortikoiden. Diese können zur akuten Beschwerdelinderung und Entzündungshemmung bei nur einzelnen geschwollenen Gelenken eingesetzt werden, sollten jedoch in der Langzeittherapie auf jeden Fall vermieden werden.

Bei polyartikulärer PsA empfiehlt die EULAR ebenso wie bei Oligoarthrit und gleichzeitigem Vorliegen prognostisch ungünstiger Faktoren (Gelenksdestruktionen im Röntgen, hohe Entzündungsparameter, Daktylit oder Nagelbeteiligung) den unmittelbaren Beginn mit einem konventionellen DMARD. Hierbei sollte in erster Linie Methotrexat zum Einsatz kommen, welches seit vielen Jahren neben der PsA auch als Standard- →



## Psoriasisarthritis

→ medikament gegen die Hautveränderungen im Rahmen einer Psoriasis Vulgaris eingesetzt wird. Bei Unverträglichkeit können andere konventionelle DMARD wie Leflunomid oder Sulfasalazin verwendet werden. Bei milder Krankheitsaktivität kann bei Versagen auf ein konventionelles DMARD als weitere Möglichkeit der orale PDE4-Hemmer Apremilast eingesetzt werden.

Sollte unter Therapie mit einem konventionellen DMARD keine zufriedenstellende Krankheitskontrolle erzielt werden, wird der Einsatz von Biologika empfohlen. Die aktualisierten EULAR-Guidelines von 2019 wurden den Erkenntnissen der letzten Jahre dahingehend gerecht, dass Biologika mit anderen Angriffspunkten der großen Gruppe der gut etablierten TNF-alpha-Inhibitoren (TNFα-i) gleichgestellt wurden. Zu diesen Biologika zählen die Interleukin-17-Inhibitoren (IL-17i) Ixekizumab und Secukinumab sowie der Interleukin-12/23-Inhibitor (IL-12/23i) Ustekinumab.

Während betreffend der Gelenks- und Sehnenscheidenentzündung TNFα-i und IL-17i und IL-12/23i eine vergleichbar gute Wirksamkeit aufweisen, sind IL-17i und IL-12/23i bezüglich der Hautbeteiligung den TNFα-i überlegen. Deshalb sollte bei relevantem Hautbefall IL-17i oder IL-12/23i den TNFα-i vorgezogen werden. Wichtig in der Wahl des Biologikums sind das eventuelle Vorliegen sogenannter Komorbiditäten, da IL-12/23i bei axialer Beteiligung und IL-17i bei gleichzeitiger chronisch entzündlicher Darmerkrankung nicht wirksam sind und TNFα-i bei Vorliegen einer Uveitis der Vorzug zu geben ist.

Da IL-23 eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Psoriasis spielt, wurden in den letzten Jahren mehrere Studien mit selektiven Inhibitoren gegen die p19-Untereinheit von IL-23 auch bei PsA durchgeführt. Mit Guselkumab ist nun auch ein

IL-23-Blocker in der Behandlung der PsA zugelassen. In den EULAR-Empfehlungen wird als weitere Behandlungsoption – insbesondere bei Therapieversagen auf Biologika – der Einsatz von oralen JAK-Inhibitoren diskutiert. Der Vorteil von JAK-Inhibitoren ist ihre orale Einnahme und die Tatsache, dass sie nicht im Kühlschrank gelagert werden müssen. An relevanten Nebenwirkungen zeigen sich, neben einem mit Biologika vergleichbaren erhöhtem Infektrisiko, ein darüberhinausgehendes Auftreten von Herpes-Zoster-Reaktivierungen, sowie ein mögliches erhöhtes Thromboembolierisiko.

Ein „Tapering“ einer etablierten Therapie, also eine langsame Dosisreduktion beziehungsweise Verlängerung der Dosisintervalle, sollte nur bei vollständiger Remission über mindestens sechs Monate versucht werden. Engmaschige Kontrollen sind hierbei jedoch notwendig, um eine neuerliche Zunahme der Krankheitsaktivität frühzeitig zu erkennen.

In den vergangenen Jahren konnte durch eine Vielzahl neuer Therapiemöglichkeiten eine bedeutende Verbesserung für Psoriasis-Patienten erzielt werden. Dieser Prozess scheint nicht abgeschlossen zu sein, wie neueste Erkenntnisse zu IL-23i und JAK-Inhibitoren zeigen. Unter diesen Umständen wurde die Psoriasisarthritis in den letzten Jahren zu einer Erkrankung, bei der das Therapieziel anhaltende Remission bzw. niedere Krankheitsaktivität durchaus erreichbar ist. <

**Dr. Michael Turner**

2. Medizinische Abteilung mit Rheumatologie und Osteologie, Klinik Favoriten

**Prim. Univ. Prof. Dr. Ludwig Erlacher**

2. Medizinische Abteilung mit Rheumatologie und Osteologie, Klinik Favoriten und Karl-Landsteiner-Institut für Autoimmunerkrankungen und Rheumatologie

# Rheumatoide Arthritis

## ÜBERBLICK UND UPDATE

Rheumatoide Arthritis ist trotz eines breiten Therapiespektrums nach wie vor eine schwere Systemerkrankung. Die Behandlungsstrategie ist der Schlüssel zum Therapieerfolg.

**G**elenksbeschwerden über mehrere Wochen sind verdächtig hinsichtlich der Entwicklung einer rheumatoiden Arthritis (RA), vor allem dann, wenn sie symmetrisch manifest werden. Die Häufigkeit der RA in westlichen Industrienationen liegt um 0,5 Prozent, letzten Erhebungen zufolge ist sie leicht zunehmend. Weltweit ist die Häufigkeit im Schnitt geringer, wohl unabhängig von klimatischen Bedingungen und Ernährungsgewohnheiten.

Relevante Biomarker, die zuverlässig einen Übergang von Arthralgien in eine Arthritis vorhersagen, sind nach wie vor nicht praxisrelevant verfügbar. In Zukunft wird die endgültige Diagnose immer mehr in fachkundige rheumatologische Hände zu führen sein, zu vielfältig gestaltet sich das Therapie-Armamentarium in den letzten Jahren. Die Therapieempfehlungen werden aufgrund der sich rasch entwickelnden wissenschaftlichen Erkenntnisse regelmäßig angepasst. „Nur“ eine rheumatoide Arthritis alleine beim Patienten ist selten, die Komorbiditäten stellen mitunter eine zusätzliche Herausforderung dar. Einerseits erfordern diese einen interdisziplinären Austausch, andererseits ist, wenn mehr Komorbiditäten vorliegen, eine deutlich geringere Remissionswahrscheinlichkeit gegeben.

### Pathophysiologie

Neben dem Nachweis von Rheumafaktoren und citrullinierten Antikörpern sind Biomarker für unklare Arthralgien für die Diagnostik willkommen. Hierzu werden zum Beispiel Genexpressionsprofile untersucht und nachverfolgt, sogenannte Genarrays. Aufwendige Tests identifizierten so ein-

zelne Gene, die bei „Prä-RA“ signifikant dysreguliert waren. Auch wird das Entzündungsgeschehen bei der RA im Rahmen eines Schubes nicht nur im Gelenk sondern auch systemisch darstellbar. Die beteiligten Zellen migrieren zwischen den Kompartimenten, sie werden als „PRIME“-Effektorzellen bezeichnet.

Die Entstehungsprozesse von citrullinierten Antigenen, die dann als Autoantigen fungieren, beinhalten wesentlich mehr Komponenten als bisher angenommen. Aus diesen Gründen ergeben sich aber auch mehr Angriffspunkte für Therapieinterventionen. Auch wurde vor Jahren der Synovialanalyse eine große Bedeutung zugemessen, diese ist aber in der klinischen Praxis nicht routinemäßig nutzbar. Die Synovialisbiopsien wiesen unterschiedliche immunhistologische Subtypen und molekulare Charakteristika auf: einen lympho-myeloiden Typ, einen diffus-myeloiden Typ und einen pauci-immunen Typ. In den Stadien der Erkrankung werden auch unterschiedliche Zytokinmuster gefunden. Allerdings kann nicht vor jeder Therapieänderung eine Synovialisbiopsie des Gelenks veranlasst werden. Somit muss derzeit auf eine Verschlechterung der Krankheitsaktivität gewartet werden, um eine Therapieänderung vornehmen zu können.

### Diagnostik

Neben der oben angeführten Labordiagnostik sind der Rheumafaktor und die ACCP Parameter nach wie vor fest in den ACR/EULAR Kriterien verankert. Galectin-9 (Gal-9) ist im Regulationsprozess der Immunantwort, und somit auch an der Entzündung, beteiligt. Es zeigten sich auch signifikante →



## Rheumatoide Arthritis

Unterschiede im Serum Gal-9 zwischen RA-Patienten mit und ohne RA-ILD (ILD: interstitial lung disease). Weitere neue Marker sind bekannt, wie das aus dem Gastrointestinaltrakt bekannte Calprotectin. Serum-Calprotectin ist ein erfolgsversprechender Biomarker bei der RA und axialen Spondylarthritis. Calprotectin (S100A8/S100A9 Protein) ist bekannt als ein molekulares Struktur-Protein (DAMP) und reflektiert vor allem die neutrophile Aktivierung. Serum-Calprotectin-Spiegel könnten eine gute Alternative zu Akutphaseprotein sein und damit bald als Marker in die rheumatologische Routine aufgenommen werden.

Zunehmend wird die Gelenksonographie neben der Diagnostik auch im Management der rheumatoiden Arthritis und in der frühen Arthritis angewendet. So kann im Ultraschall im Vergleich zum MRT eine höhere Detektionsrate von Gelenkflüssigkeit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis dokumentiert werden. Die Bestimmung der Krankheitsaktivität ist eine Indikation für die Gelenk-ultraschall-Untersuchung, denn die Präsenz von Power Doppler (PD)-Signalen kann als Faktor gelten, der mit einer Konsequenz im Therapiemanagement einhergeht. Gerade an der Hand bzw. an den MCP/PIP Gelenken ist der Power-Doppler-Score ein wertvolles Tool für den Beweis einer Synovitis. Allerdings ist die klinische Untersuchung keineswegs umsonst, denn Daten zeigen, dass ein ultraschall-gestütztes Therapiemonitoring nicht mit einem besseren klinischen oder radiologischen Outcome verbunden ist als eine klinisch gestützte Strategie.

### Magnetresonanz oder doch Ultraschall?

In der Früh-RA war der Ultraschall in Studien nahezu so effektiv in der Diagnostik von Gelenk- und Sehnenscheiden-Beteiligung wie das MRT. Die Diagnostik von US-Erosionen bzw. der Nachweis eines Knochenmarksödems limitiert infolge der schwierigen Darstellung den Ultraschall gegenüber dem MRT. Allerdings waren MRT-detektierte Erosionen in Händen und Füßen nicht prädiktiv für die Entwicklung von Arthritis. Diese Daten warnen vor einer Überinterpretation von MRT-detektierten Erosionen, denn auch jede Fehl- oder Überlastung ist im MRT sichtbar.

Das Patientengespräch bleibt daher eine wichtige Säule in der Diagnostik und Therapieentscheidung. Es wurde in Studien versucht, auch die Therapiesteuerung der RA mittels MRT zu übernehmen, aber das entscheidende Outcome der radiologischen Progression zeigte keine Differenz zu einer rein klinisch gesteuerten Therapieeskalation.

### Komorbiditäten

Das Zukunftsthema der Rheumatologie wird die Erfassung früher immunologischer Prozesse, besonders in Mundhöhle, Lunge und Darm, sein. Dass Patienten nur mit einer rheu-

matoiden Arthritis alleine vorstellig werden, ist sehr selten. Patientenbefragungen zeigen, dass Schmerz, Unabhängigkeit und Fatigue die wichtigsten Beschwerden bzw. Interessen der Patienten sind. Weiters zählen Depressionen zu den häufigsten Komorbiditäten einer RA. Auch sind sämtliche kardiovaskuläre Risikofaktoren im Rahmen der RA erhöht: arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus inklusive Adipositas. Auch sind – nicht ohne Bedeutung für die neuen Therapieoptionen – Thrombosen, Myokardinfarkte sowie Insulte gehäuft mit der entzündlichen Krankheitsaktivität assoziiert. In einer Studie wurde ein hohes 10-Jahres-Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses bei 58 Prozent der Patienten dokumentiert, 55 Prozent wiesen eine Indikation für den Einsatz von Antihypertensiva oder Statinen auf. Je weiter die Auswertung allerdings in das 21. Jahrhundert reicht, desto besser werden die Ergebnisse, bei einer Erkrankung in stabiler Remission erscheint die Sterblichkeit nicht mehr erhöht.

### Lungenbeteiligung

Die Lungenbeteiligung im Rahmen der RA ist ein Zeichen der fehlenden Kontrolle der Krankheitsaktivität im Lauf der Jahre. Erkrankungen der Atemwege und der Lunge gehören zu den häufigsten und schwerwiegendsten Organmanifestationen. Die größte Bedeutung haben obstruktive Atemwegserkrankungen und interstitielle Lungenerkrankungen (ILD). Die Prävalenz liegt bei zehn Prozent, subklinisch bei bis zu 30 Prozent interstitielle Lungenerkrankungen. Auch die Prävalenz von Bronchiektasien ist zehn Mal höher als in der Normalbevölkerung.

An dieser Stelle sei auf das toxische Potential des Nikotinabusus hingewiesen. Inhalative Noxen wie Zigarettenrauch aber auch Feinstaub führen zur Auslösung chronischer entzündlicher Reaktionen und zu einer vermehrten Bildung citrullinierter Peptide. Bei entsprechender genetischer Disposition könnte dadurch die Bildung von ACPA und letztlich eine RA ausgelöst werden. Es gibt keine sicheren Hinweise darauf, dass Methotrexat eine ILD induzieren kann. Im Gegenteil, MTX scheint eher einen positiven Effekt auf den Verlauf einer RA-ILD zu haben. Die seltene MTX-Pneumonitis tritt meist im ersten Behandlungsjahr auf, das Risiko beträgt nach der jüngsten Studie hierzu etwa 0,5 Prozent. Abatacept und Rituximab scheinen den Verlauf der RA-ILD positiv zu beeinflussen.



## Scores

Es gibt keinen direkten Parameter, anhand dessen die Rheuma-Aktivität allein gemessen werden kann, aber es liegen die international validierten, zusammengesetzten Scores vor. Druckschmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Entzündungsparameter (BSG/CRP), Funktionsstatus, Schmerzscala etc. fließen in die Beurteilung ein. Auf der ÖGR-Homepage findet sich auch eine „App“ (rheumatologie.at/aerzte/leitlinien), in der alle Scores genau erklärt bzw. errechnet und eingeschätzt werden. Auch wenn Remission nur als optimale Verbesserung eines zusammengesetzten Rechenwertes verstanden wird, sollten doch alle Aspekte in die Einschätzung des einzelnen Patienten einfließen.

## Therapie

Es gibt kein bestes Therapeutikum, um die entzündliche Aktivität in die Remission zu überführen – die Therapiestrategie ist der Schlüssel. Das wird zum einen durch die „Best“ Studie untermauert, die mittlerweile schon 17 Jahre läuft. Es wurden sämtliche zu Studienbeginn verfügbaren Therapien, Kombinationen, Glukokortikoid-Dosen und bereits Biologika angewendet. Alle zeigten über die Jahre keinen signifikanten Unterschied im Erreichen einer geringen Krankheitsaktivität. Zum anderen wurde die Nord-Star Studie 2019 aufgelegt, wo die ausreichend dosierte Methotrexat-Therapie, mit fallender Glukokortikoid-Dosis, gegen sämtliche verfügbare Biologika verglichen wurde (IL-6-Inhibitoren, T-Zell-Kostimulation Inhibitoren und TNF-alfa Inhibitoren). Auch hier wurde kein Unterschied im Erreichen des primären Outcomes, einer geringen Krankheitsaktivität, festgestellt. Bemerkenswert an dieser Nord-Star Studie ist, dass über 40 Prozent der Probanden in Remission geführt worden sind. Im Jahr 2019/2020 wurden die EULAR/ACR Empfehlungen zur Behandlung der RA wieder überarbeitet.

Eine neue Wirkstoff-Klasse, die Januskinase-Inhibitoren, zeigte erfolgreiche Daten. Diese Inhibitoren des intrazellulären JAK/STAT-Signalwegs sind die

neueste Errungenschaft in der immunmodulierenden Therapie der rheumatoiden Arthritis. Mittlerweile sind schon vier Varianten der JAK-Inhibitoren zugelassen und werden seit Mai 2021 in Österreich erstattet. Der entscheidende Vorteil ist die orale Verfügbarkeit auf dem Niveau der etablierten Biologika. Rasche Verfügbarkeit, kurze Halbwertszeit mit maximal 12 Stunden, keine Kühlkette, Effektivität auch ohne Methotrexat und eine auffällig schnelle Reduktion der Schmerzen lassen die Akzeptanz und den mittlerweile häufigen Einsatz erklären.

## Glukokortikoide

Internationale Analysen zur korrekten Anwendung von Glukokortikoiden finden nach wie vor statt. Die Frage hierbei ist, ob die Glukokortikoid-Gabe in einer geringen Dosis (5mg Prednisolon-Äquivalent) weitergeführt werden oder langsam ausgeschlichen werden soll. In einer Studie war in der Reduktionsgruppe über 24 Wochen vermehrt eine wiederkehrende entzündliche Aktivität erfasst worden. Trotzdem ist eine Langzeit-Therapie mit Glukokortikoiden tunlichst zu vermeiden, denn auch mit geringen Glukokortikoid-Dosen ist das Infektionsrisiko deutlich erhöht.

## Zusammenfassung

Die rheumatoide Arthritis ist nach wie vor eine schwere Systemerkrankung, die nicht plötzlich milder verläuft. Wir lernen die rheumatoide Arthritis immer besser zu verstehen, auch anhand der neuen Therapieoptionen. Die Auswahl der unterschiedlichen Therapien ist nicht immer trivial. Das Therapieziel bei rheumatoider Arthritis ist eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität oder Remission. <

*Literatur bei den Verfassern*

**ÄD. Prim. Priv. Doz. Dr. Peter Peichl, MSc**  
Innere Medizin, Evangelisches Krankenhaus Wien

**OA Dr. Raimund Lunzer**  
Innere Medizin II, Barmherzige Brüder Krankenhaus Graz

**EULAR Definition klinisch suspekter Arthralgien: (33)**

### Anamnese:

- Beginn der Gelenksymptomatik kürzlich (Dauer < 1 Jahr)
- Symptome lokalisiert in den MCP-Gelenken
- Dauer der Morgensteifigkeit  $\geq$  60 min
- Die meisten schweren Symptome bestehen in den frühen Morgenstunden
- RA bei Verwandtschaft 1. Grades

### Klinische Untersuchung:

- Schwierigkeiten, eine Faust zu machen
- Positiver Test auf Querschmerz in Höhe der MCP-Gelenke

# Juvenile idiopathische Arthritis

## KOMPLETTE REMISSION MÖGLICH

Eine komplette Entzündungsruhe erreichen bis zu 75 Prozent aller JIA Patienten im ersten Jahr nach Auftreten der Krankheit.

**D**ie juvenile idiopathische Arthritis (JIA) bezeichnet eine chronische Gelenkentzündung, die bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren einsetzt. In unseren Breiten betrifft die JIA etwa 1 von 1.000 Kindern. Schon Vorschulkinder können an einer JIA erkranken, für junge Kinder ist eine Monarthritis oder Oligoarthritis vornehmlich großer Gelenke typisch. Die Entzündung kann im Weiteren auch kleine Gelenke erfassen. Typisch für die frühkindliche Oligoarthritis sind Schübe und Remissionen. Es ist durchaus möglich, dass diese Kinder von ihrer Krankheit geheilt werden können. Besonders wichtig ist, Kinder bei Verdacht auf JIA so rasch wie möglich zur Spaltlampenuntersuchung zu schicken, denn die wichtigste Komorbidität ist bei etwa einem Drittel der betroffenen Kinder die chronische Uveitis.

### Gefährliche Uveitiden

Die chronische Uveitis muss möglichst früh erkannt werden. Im Serum finden sich typischerweise hoch positive antinukleäre Antikörper. Die Therapie besteht neben nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) aus intraartikulärer Corticosteroidgabe und/oder Methotrexat (MTX), einmal wöchentlich niedrig dosiert (7,5–15 mg/m<sup>2</sup>, max. 20 mg). Kinder, die mit MTX therapiert werden, haben eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit, eine Uveitis zu erleiden. Die meisten Uveitiden werden in den ersten zwei Krankheitsjahren diagnostiziert, aber auch noch später finden sich Erstdiagnosen einer chronischen – meist anterioren – Uveitis. Die Behandlung der Uveitis wird von einer Uveitisambulanz gemeinsam mit Kinderrheumatologen durchgeführt. Kinder, die mit dieser Therapie nicht das Auslangen finden, erhalten einen TNF-Antikörper. Für Kinder ist bei JIA und Uveitis der TNF-Blocker Adalimumab zugelassen.

### Therapie

Die Polyarthritis findet sich auch schon bei sehr jungen Kindern (zum Beispiel im zweiten Lebensjahr) und ist meist seronegativ. Nur selten sehen wir die seropositive Erwachsenenform, und dies meist in der Jugend. Auch hier sind NSAR, niedrig dosierte orale Corticosteroide, MTX und TNF-Inhibitoren und -Antikörper im Einsatz und sehr bewährt. Letztere sind erst nach Therapieversagen oder Intoleranz von MTX zugelassen. MTX und TNF-Hemmung wurden seit Mitte der 90er-Jahre zunehmend eingesetzt und haben die Prognose der Kinder mit JIA revolutioniert. Defektoperationen und künstliche Gelenke sind im Vergleich zur Situation vor 20 Jahren sehr selten notwendig, damals benötigten in manchen Publikationen bis zu 50 Prozent der Kinder mit JIA nach Abschluss des Wachstums einen künstlichen Gelenkersatz.

Da sich die Therapie so erfolgreich gestaltet, ist das Ziel der Therapie ein Leben ohne entzündetes Gelenk. Kinder mit JIA gehören zu der Patientengruppe, die am seltensten Nebenwirkungen durch TNF-

Inhibition erleidet. Auch die oft befürchtete Neigung zu Infektionen ist eher gering erhöht. Bezüglich der Möglichkeit, ein Lymphom zu entwickeln, gibt es immer noch keine den Einsatz behindernde Daten – und dies, obwohl im Jahr 2000 mit Etanercept der erste TNF-Inhibitor seine Zulassung im Kindesalter erfuhr. Abatacept, ein Antikörper, der ein Verstärkersignal vor allem zwischen T- und B-Zellen hemmt, ist ebenfalls einsetzbar.

Weniger gezielt ist die Therapie bei vorliegender Psoriasisarthritis, die meist durch die Kombination Dactylitis und einer Psoriasis bei einem Verwandten ersten Grades angenommen wird. Tüpfelnägel sind eine Rarität. Die Psoriasis der Haut folgt oft bis zu 15 Jahre später, oft erst im Erwachsenenalter. Auch hier wird vorzugsweise MTX und TNF-Hemmung verwendet. Für Psoriasis spezifischere Antikörper, die bei Erwachsenen zugelassen sind, müssen im Kindesalter erst eine adäquate Datenlage erfahren.

Die Enthesitis-assoziierte Arthritis trifft oft Buben über acht Jahren, die HLA-B27 positiv sind, selbst zu chronisch entzündlicher Darmerkrankung neigen oder bei denen diese Erkrankung in der Familie bereits aufgetreten ist. Hier ist der Befall der Sehnenansätze typisch, die Gelenke sind oft dezent befallen. Die Krankheit kann sich über fünf bis sieben Jahre auf die Sacroiliacalfugen und/oder die Wirbelsäule ausbreiten. Es entsteht nach verschieden langer Zeit und oft erst im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter der entzündliche Rückenschmerz. Bei dieser Erkrankung ist das Auftreten einer akuten Uveitis typisch. Der Therapieerfolg ist schwer beurteilbar, die Erkrankung neigt zu Remissionen. In den letzten Jahren ist eine Abkehr von MTX hin zu TNF-Hemmern oder -Antikörpern erfolgt. Auch hier sind andere Antikörper, die bei Erwachsenen bereits angewendet werden, noch Gegenstand von Studien.

### soJIA – rasche Remission erreichbar

Die systemic onset juvenile idiopathische Arthritis (soJIA oder systemische juvenile idiopathische Arthritis) ist eine Autoinflammation, die früher durch Corticosteroide und Zytostatika behandelt wurde. Seit 2004 nahmen die Berichte über Erfolge bei Hemmung von Interleukin-1 massiv zu, später erfolgte auch die Zulassung für die Hemmung von Interleukin-6. IL-1-Hemmung und IL-6-Hemmung wirken sofort und haben nicht die Nebenwirkungen von hohen Dosen Cortison, das oft über lange Zeit verabreicht werden musste. soJIA ist meist durch hohes Fieber, Serositis (besonders gefährlich ist der Perikarderguß), Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie und Exanthem gekennzeichnet und kann mit schwerer Gelenkbeteiligung einhergehen. Die Antizytokintherapie rückt hier immer mehr in die Anfangstherapie, um die Spätschäden an den Gelenken durch Krankheit und Cortison nicht entstehen zu lassen. Viele hoffen, dass es durch frühen Einsatz der Antizytokintherapie erst gar nicht zur Chronifizierung der Gelenkentzündung kommen muss. Für diese Diagnose ist die Gelenkbeteiligung allerdings nicht obligat.

Auch die gefährliche Komplikation der Entwicklung eines Makrophagenaktivierungssyndroms ist bei der soJIA bei Kindern möglich. Waren es früher Hochdosiscortisonstöße, hochdosierte Immunglobuline, Zytostatika wie Etoposid und Immunsuppressiva wie Cyclosporin, die die Inflammation unterdrücken mussten, kommen nun immer mehr Erfolge durch die Antizytokintherapie zum Vorschein. Die Antizytokintherapie hilft oft, die Verabreichung von Zytostatika und Immunsuppressiva zu vermeiden.

Lässt sich die JIA in keine der oben erwähnten Formen einteilen oder erfüllt sie die Kriterien von zwei dieser Formen, bezeichnet man diese Form als undifferenzierte Arthritis.

### Ähnlichkeiten mit Erwachsenenformen

Während die frühkindliche Oligoarthritis und die soJIA anscheinend durch Wiedererlangen der immunologischen Kompetenz ausheilen können, begleiten die anderen Formen die Patienten möglicherweise lebenslang. Allerdings sehen wir in den letzten Jahren immer mehr Remissionen unter Therapie, aber auch nach Ausschleichen der Therapie. Es werden also zunehmend Jugendliche ins Erwachsenenalter wechseln, die entweder Einschränkungen zeigen, eine aktive Erkrankung aufweisen, oder aber auch klinisch ohne jegliche Behinderung oder Aktivitätszeichen imponieren. Hier ist die Wachsamkeit der Internisten erforderlich, die Krankheit entsprechend zu bekämpfen, wenn sie wieder auftritt.

Die ANA-positive frühkindliche Oligoarthritis scheint eine dem Kindesalter eigene Form zu sein. Sie beginnt bei Kindern unter sechs Jahren, betrifft Mädchen deutlich öfter, zeigt häufig Langzeitremissionen und erlangt meist die immunologische Toleranz wieder.

Bei den Formen der rheumafaktornegativen Arthritiden, der Oligoarthritis sowie der Polyarthritis gibt es immunologische Ähnlichkeiten mit den rheumafaktornegativen Erwachsenenformen. Es bestehen viele gemeinsame HLA-Assoziationen. Genetisch sehr ähnlich verhält sich die soJIA mit der Erwachsenenform, dem Morbus Still. Periphere Genexpressionssignaturen sind ähnlich. Das Ansprechen auf Antizytokintherapie und das Erlangen von Remissionen ist in beiden Altersstufen vergleichbar. Bei dieser Form werden am häufigsten Biologika verabreicht.

Von der seropositiven Polyarthritis, der Erwachsenenform, sprechen wir bei Jugendlichen, wenn zwei Mal im Abstand von drei Monaten die Rheumafaktoren bei Polyarthritis positiv gemessen werden können. Ansonsten ist der einmalig erhöhte IgM Rheumafaktor meist ein parainfektiöses Ereignis. Die seropositive JIA wird meist rascher und aggressiver therapiert als die rheumanegativen Formen. Auch hier sind die Verlaufsformen bei Kindern vergleichbar mit den Erwachse-

## Juvenile idiopathische Arthritis

→ Formen mit schlechteren Remissionsdaten und zäherem Verlauf der Erkrankung.

Die Enthesitis-assoziierte Arthritis, die Spondylarthropathie, die Psoriasisarthritis und die undifferenzierte Arthritis sind Erkrankungen mit deutlichem Weiterbestehen individuell unterschiedlicher Relevanz bis ins Erwachsenenalter.

### Ausblick

Die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Rheuma ist in den letzten zwei Jahrzehnten in eine fast ausschließlich ambulant durchführbare Therapie übergegangen. Nur vereinzelt sind stationäre Aufenthalte notwendig. Immer mehr Therapeutika können zu Hause subkutan verabreicht werden.

Eine therapeutische Erweiterung werden Januskinase-Inhibitoren sein, die im Unterschied zu den verfügbaren Biologika nicht injiziert werden, sondern oral verabreicht werden können. Hier sind weltweit Studien im Kindesalter bereits beendet oder noch in Durchführung. Mit den oben geschilderten Therapiestrategien erlangen etwa zwei Drittel bis drei Viertel aller Kinder mit JIA im ersten Jahr nach Beginn der Erkrankung eine komplette Entzündungsruhe. Am schnellsten ist das bei der soJIA der Fall. Die durch Ergotherapie zu betreuenden Gelenke pro Patient sind durch die erfolgreiche Therapie deutlich gesunken, die Lebensqualität ist bis auf Einzelfälle deutlich gestiegen.

Wichtig ist die Durchführung der Totimpfungen nach Impfkalender. Gerade Kinder mit schwererem Krankheitsverlauf sollen die geplanten Impfungen erhalten. Auch die Durchführung von Lebendimpfungen kann in verschiedenen Krankheitsphasen mit dem Kinderrheumatologen gemeinsam geplant werden, die Rheumatherapie muss darauf abgestimmt werden.

In der Transitionsphase erwerben die Jugendlichen Kompetenzen zur Wahrnehmung der Erfordernisse ihrer Krankheit, auch in Hinblick auf ihre Berufswahl werden sie entsprechend psychologisch geführt. Sie werden darauf vorbereitet, dass nach oft bis zu zwei Jahrzehnten Betreuung in einem Kinderrheumazentrum die Erkrankung in ihre Hände und in die Betreuung durch Internisten, Rheumatologen, Orthopäden und Augenärzte gelegt wird. Wir versuchen, die Jugendlichen aus unserer Betreuung zu entlassen, wenn sie die nötigen Kompetenzen erlangt haben.

Weitere Studien und Errungenschaften lassen in Zukunft eine noch stärker individuell maßgeschneiderte Therapie erwarten. ←

*Literatur beim Verfasser*

**Univ. Prof. Dr. Wolfgang Emminger**

*Kinderrheumatologische Ambulanz, Klinische Abteilung für pädiatrische Nephrologie und Gastroenterologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien*

Alexandra Wolffinger, Oliver Helk

# MED-KITCHEN

Gesund & Genuss

Kulinarische Highlights aus der Ernährungsmedizin!

Seit einigen Jahren veranstaltet die Ärztekammer für Wien Kochabende in Zusammenarbeit mit renommierten Köchinnen und Köchen sowie Ernährungsexpertinnen und -experten.

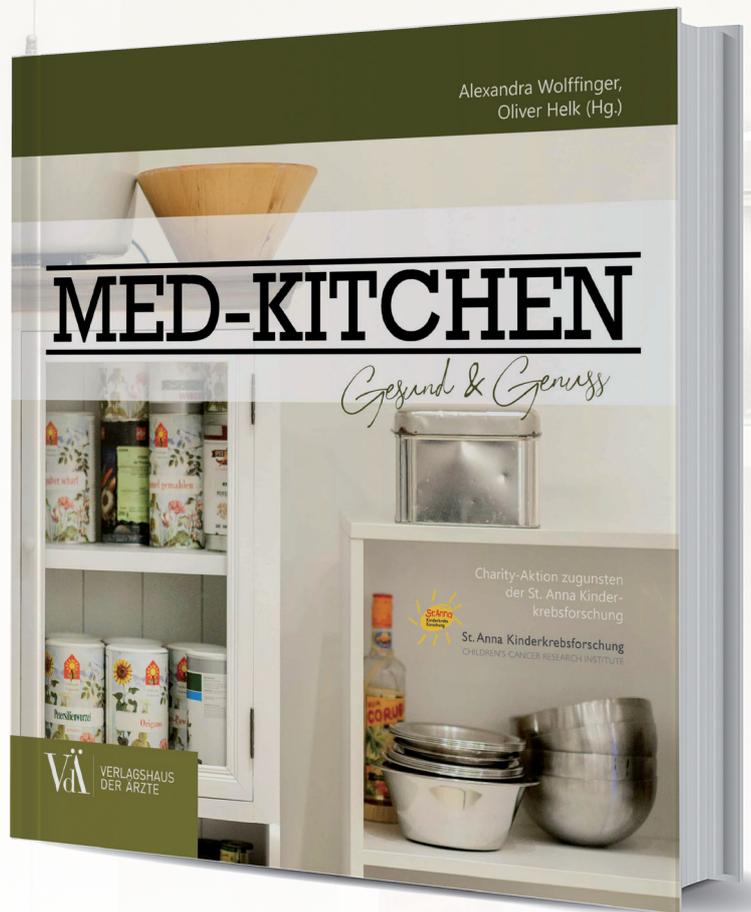
Dieser Band stellt alle in den Veranstaltungen umgesetzten Gerichte vor und bietet dazu wichtige ernährungsmedizinische Informationen.

Gesunder Genuss, der sich leicht nachkochen lässt.



€ 24,90

144 Seiten, Hardcover  
Format 21 x 21 cm  
ISBN 978-3-99052-231-8



Charity-Aktion zugunsten der  
St. Anna Kinderkrebsforschung

St. Anna Kinderkrebsforschung  
CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE

Ich bestelle ..... Expl. „MED-KITCHEN“ um € 24,90/Stück

zzgl. € 3,90 Versandkosten



Vorname/Zuname: .....

Straße/Hausnr./Türnr./Stiege: .....

PLZ/Ort: .....

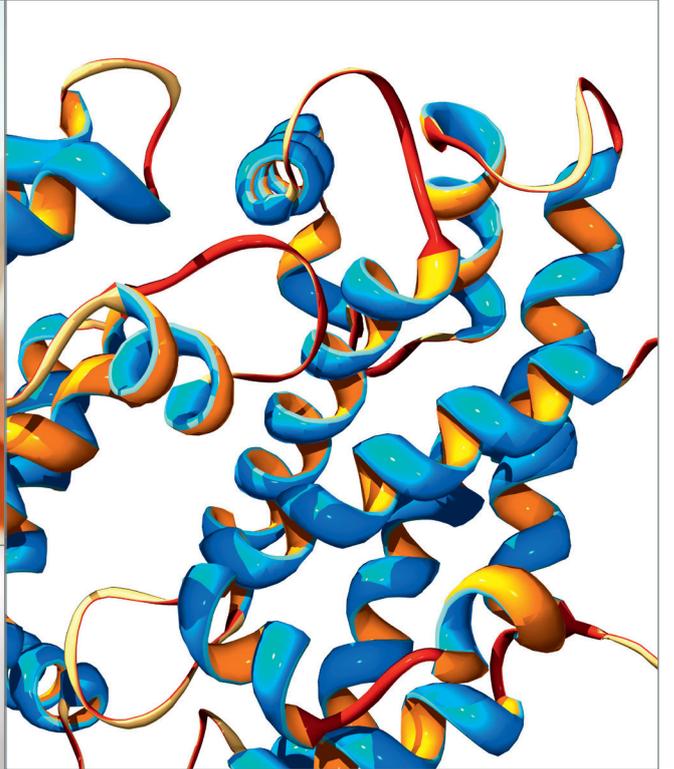
Datum/Unterschrift: .....

Es gelten unsere AGB für den Buchverkauf. Diese, die Widerrufsbelehrung und die Datenschutzerklärung finden Sie unter [www.aerzteverlagshaus.at](http://www.aerzteverlagshaus.at)

**Bitte senden Sie den leserlich ausgefüllten Bestellschein an:**

Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, 1010 Wien // Tel. 01/512 44 86-19 // Fax: 01/512 44 86-24

E-Mail: [office@aerzteverlagshaus.at](mailto:office@aerzteverlagshaus.at) // [www.aerzteverlagshaus.at/shop/](http://www.aerzteverlagshaus.at/shop/)



# Fakten



© Thomas Demarczyk; supersizer; Yuri Arcurs Production IAURI / iStock //  
anghan; Dr Mark J. Winter / Science Photo Library

## FAKTEN

# Spondyloarthritiden

Fortschritte in der Diagnostik und neue Therapieansätze haben das Bild der Spondyloarthritiden, unter denen der Morbus Bechterew die wohl gefürchtetste ist, in den letzten Jahren grundlegend geändert.

## Diagnose

Die Gruppe der Spondyloarthritiden (SpA) wird in (vorwiegend) axiale und (vorwiegend) periphere SpA ohne oder mit extraskelettalen Manifestationen eingeteilt. Aufgrund der Vielfalt der Manifestationen erfordert die Diagnose der SpA eine genaue Anamnese und klinische Untersuchung sowie Bildgebung und Laboruntersuchungen.

**Klinische Zeichen:** Basis der Diagnostik ist die Frage nach Vorliegen eines „entzündlichen Rückenschmerzes“. Folgende Charakteristika definieren einen Rückenschmerz als entzündlich:

- Vorwiegend nächtliche Schmerzen
- Prompte Besserung auf Bewegung
- Schleichender Beginn
- Beginn vor dem 40. Lebensjahr
- Keine Besserung durch Ruhestellung

Wesentlich ist auch die Frage nach weiteren SpA-Manifestationen: Familienanamnese einer SpA, Enthesitis, Daktylitis, Uveitis, Psoriasis, M. Crohn/Colitis ulcerosa und gutes Ansprechen auf NSAR.

**Bildgebung:** Typische Veränderungen im konventionellen Röntgen definieren die „radiographische“ SpA:

- Veränderungen der Sacroiliacalgelenke bzw. der Intervertebralarverbindungen als Verknöcherung, Sklerose oder intervertebrale Spangen sichtbar
- Zusätzlich Erosionen an den sacroiliacalen Gelenkflächen

Für die Diagnose einer „nicht-radiographischen axialen SpA“ ist die Zusammenschau der Klinik mit MRT-Zeichen für die frühe und die aktive Entzündung wichtig:

- Anreicherung von Flüssigkeit – „Knochen(marks)ödem“ im gelenknahen Knochen
- Erguss in den Gelenkräumen
- Enthesitiden

**Labortests:** Patienten mit verschiedenen Formen der SpA tragen Subtypen des HLA-B\*27-Antigens mit unterschiedlicher Häufigkeit

- Ankylosierende Spondylitis – 90 Prozent
- Reaktive Arthritis – 70 bis 80 Prozent
- Psoriasisarthritis – 60 bis 70 Prozent
- Juvenile idiopathische Arthritis mit Enthesitis – 75 Prozent

Typischerweise sind bei der SpA der Rheumafaktor oder die anti-citrullinierten Peptid-Antikörper negativ.

## Therapie

**Physiotherapie:** Bewegungstherapie ist die Basis der Therapie des Morbus Bechterew und der anderen Formen der axialen Spondyloarthritis. Abgestimmt auf den individuellen Patienten werden Brustkorbbeweglichkeit und Atemfunktion trainiert, muskuläre Dysbalancen werden behandelt. In akuten „Schub“-Phasen allerdings steht die Schmerzlinderung im Vordergrund.

### Medikamentöse Therapie:

- Basis der Medikamententherapie sind *nichtsteroidale Antirheumatika* (NSAR). Da sich die „klassischen“ Basistherapeutika/DMARD wie Methotrexat oder Sulfasalazin insbesondere bei axialer SpA als unwirksam erwiesen haben, kommen bei Versagen von zumindest 2 NSAR in der maximal verträglichen Dosierung bereits Biologika zum Einsatz:

Die *TNF-Antagonisten* Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab sind bei Morbus Bechterew, Psoriasisarthritis und non-radiographischer SpA zugelassen.

- Ebenso sind die *Anti-IL-17-Antikörper* Secukinumab und Ixekizumab für die Anwendung bei Psoriasisarthritis, ankylosierender Spondylitis und auch für die non-radiographische SpA zugelassen.
- Enttäuschenderweise waren klinische Studien mit anderen Biologika (Anakinra, Tocilizumab, Abatacept, Rituximab), die bei rheumatoider Arthritis sehr effektiv sind, negativ.
- Neuerdings sind zumindest für einzelne Substanzen aus der Gruppe der *Januskinase-Inhibitoren* (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib) positive Studienresultate bei ankylosierender Spondylitis publiziert worden. Somit ist zu erwarten, dass in den nächsten Monaten die eine oder andere dieser Substanzen zugelassen werden wird.

Quelle: Ao. Univ. Prof. Dr. Klaus Machold, Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien



# Rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft

GUTE PLANUNG NOTWENDIG

Der Einsatz einiger Immunsuppressiva ist in der Schwangerschaft nicht problematisch, eine aktive rheumatische Erkrankung stellt die größere Gefahr dar. Viele Immunsuppressiva werden daher in der Schwangerschaft nicht mehr abgesetzt.

**E**ntzündlich-rheumatische Erkrankungen betreffen häufig Frauen im gebärfähigen Alter und verzögern bei Betroffenen oft die Familienplanung. Obwohl Empfehlungen für das Management und die Behandlung von Patientinnen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und Kinderwunsch oder während der Schwangerschaft etabliert wurden, gibt es immer noch wenig evidenzbasierte Informationen über den Einfluss der rheumatischen Erkrankung und ihrer medikamentösen Behandlung auf den Verlauf und das Schwangerschafts-Outcome. Darüber hinaus sind – im Rahmen der COVID-19-Pandemie – Informationen über Infektionsrisiko, Krankheitsverlauf und Impfstrategien bei Schwangeren in Bezug auf entzündliche rheumatische Erkrankungen ein häufig gefragtes Thema.

## Schwangerschaft & entzündliche rheumatische Erkrankungen

In der Schwangerschaft werden komplexe hormonelle Prozesse in Gang gesetzt, die den Organismus der Frau an die Anforderungen der Schwangerschaft anpassen.

Bereits 1993 wurde beschrieben, dass sich die T-Zellfunktion in der Schwangerschaft zu Gunsten einer TH2-Dominanz verschiebt. So werden Autoimmunerkrankungen vom TH1/TH17-Typ, wie die Rheumatoide Arthritis (RA), günstig beeinflusst, während bei TH2-Typ Autoimmunerkrankungen, wie dem Systemischen Lupus erythematodes (SLE), das Risiko für Schübe in der Schwangerschaft erhöht ist.

Aber auch wenn verschiedene Autoimmunerkrankungen unterschiedlich auf eine Schwangerschaft reagieren, ist bekannt, dass die Wahrscheinlichkeit für einen unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf umso höher ist, je stabiler die Erkrankung der Patientin präkonzeptionell ist. Mehrere Studien beschreiben ein mindestens verdoppeltes Risiko für SLE-Schübe während der Schwangerschaft, wenn die Erkrankungsaktivität vor der Konzeption erhöht war. Ähnliches konnte auch in der bekannten PROMISSE Studie (Predictors of Pregnancy Outcome in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Antiphospholipid Syndrome (APS) gezeigt werden: Patientinnen mit milder präkonzeptioneller Krankheitsaktivität entwickelten während der Schwangerschaft nur selten

einen Schub, lediglich drei Prozent litten unter einem schweren Schub. Daher ist bei Patientinnen mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen die Planung einer Schwangerschaft und der richtige Zeitpunkt entscheidend für einen unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf.

Hohe Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft stellt nicht nur für die Patientin selbst ein Risiko dar, sondern wirkt sich auch negativ auf die Schwangerschaft aus. Zum Beispiel steigt bei SLE-Patientinnen das Risiko für einen Frühabort, Spätabort und eine Frühgeburt an. Auch das Risiko für eine Präeklampsie ist bei SLE-Patientinnen zwischen 12–35 Prozent erhöht. Hier wurde auch ein Zusammenhang mit einer aktiven Grunderkrankung beschrieben. Andere Risikofaktoren sind eine vorangegangene Präeklampsie in der ersten Schwangerschaft, vorbestehende Hypertonie, Diabetes mellitus, Übergewicht sowie das Vorhandensein einer Lupusnephritis. Neben einer hohen SLE-Aktivität ist vor allem der Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern mit Früh-, Spätaborten und Präeklampsie verbunden. Bei RA-Patientinnen hingegen wurden im Zusammenhang mit einer aktiven Grunderkrankung in der Schwangerschaft ein erniedrigtes Geburtsgewicht sowie Frühgeburten beschrieben.

## Immunsuppressiva und Biologika

Wesentlich ist es, bei der präkonzeptionellen Beratung ein Bewusstsein dafür zu schaffen, dass akute Schübe der Grunderkrankung während der Schwangerschaft ein Risiko für Mutter und Kind bergen und daher behandelt werden müssen. Das Risiko einer aktiven, schubhaften Erkrankung während der Schwangerschaft ist gegenüber dem zumeist befürchteten teratogenen Risiko der einzunehmenden Immunsuppressiva und/oder Biologika zu diskutieren bzw. abzuwägen.

Bei der Verschreibung von Immunsuppressiva in der Schwangerschaft sind die Fachinformationen leider oft wenig hilfreich. Die Empfehlungen zum Beenden der Therapie bei Kinderwunsch beruhen meist auf fehlenden Untersuchungen bei der Zulassung und nicht auf einem nachgewiesenen embryo- oder fetotoxischen Effekt. Festzuhalten ist jedoch, dass viele immunsuppressive Therapien in der Schwangerschaft fortgeführt werden können. Fehlende Information über eine Therapie mit Immunsuppressiva bzw. Biologika in der Schwangerschaft sollte daher keinesfalls eine Indikation für einen risikobegründeten Abbruch einer Schwangerschaft darstellen. Ein kürzlich publizierter Konsensusbericht der Österreichischen Gesellschaften für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) sowie Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) bietet einen praktischen Leitfaden für den Einsatz von Immunsuppressiva und Biologika während der Schwangerschaft und Stillzeit.

Manche Medikamente, wie zum Beispiel 5-ASA-Präparate oder Antimalarika, sind bereits seit längerem in Schwangerschaft und Stillzeit etablierte Therapien. Eine remissionserhaltende Therapie mit Thiopurinen (AZA/6-MP) kann ebenfalls während der gesamten Schwangerschaft fortgeführt werden. Andere Immunsuppressiva wie Methotrexat, Cyclophosphamid und Mycophenolat sind nachgewiesen teratogen und dürfen während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Falls Immunsuppressiva wegen Versagens oder unerwünschter Wirkungen nicht ausreichen, kann die Gabe eines Biologikums in der Schwangerschaft notwendig sein. Die meisten Biologika sind Immunglobulin-(Ig-)G1 Antikörper, die aufgrund ihrer Größe während des ersten Trimenons, dem Zeitpunkt der Organogenese, praktisch nicht zum Fetus transportiert werden. Die Biologika mit den meisten Erfahrungen in der Schwangerschaft sind TNF $\alpha$ -Inhibitoren (TNFi). Zahlreiche Studien bzw. Publikationen zu Schwangerschaften unter TNFi-Therapie blieben bisher übereinstimmend ohne Anzeichen für ein erhöhtes Missbildungsrisiko. Zu den „neueren“ Nicht-TNFi-Biologika liegen bisher noch zu wenige Daten in Hinblick auf ihre Sicherheit in der Anwendung während der Schwangerschaft vor.

## Schwangerschaft, Rheuma und COVID-19

Die veränderten Immunmechanismen können Frauen möglicherweise anfälliger für eine SARS-CoV-2-Infektion während der Schwangerschaft machen. Die Adaptation des mütterlichen Immunsystems in der Schwangerschaft kann die Reaktion auf Infektionen auf verschiedene Weise beeinflussen. Die bereits erwähnte Verschiebung der CD4<sup>+</sup>-T-Zell-Population vom Th1- in Richtung des Th2-Phänotyps während der Schwangerschaft und eine Abnahme der zirkulierenden natürlichen Killerzellen (NK), können zu einer unzureichenden Clearance von Viren führen. Außerdem führt die in der Schwangerschaft physiologische Abnahme der zirkulierenden plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs) dazu, dass die Produktion von Typ-1-Interferon zur Beseitigung einer viralen Infektion vermindert ist. Zusätzlich hat die immunmodulierende Rolle von Progesteron auch einen bisher noch nicht geklärten Einfluss auf den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung.

Es gibt zunehmend Daten über Infektionen mit SARS-CoV-2 und deren Verlauf in der Schwangerschaft. Die meisten schwangeren Frauen erholen sich ohne Komplikationen. Jedoch ist ein schwerer Erkrankungsverlauf mit Lungenentzündung, stationärer sowie intensivmedizinischer Betreuung deutlich häufiger als bei nicht-schwangeren Frauen. Schwere Erkrankungsverläufe waren bei ungefähr 15 Prozent der erkrankten Schwangeren zu beobachten, das ist etwa dreimal so hoch wie bei nicht-schwangeren Frauen. →

## Rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft

→ Bezogen auf die Schwangerschaft besteht im Verlauf ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt, dieses beträgt etwa 17 Prozent (Risikoerhöhung um OR = 3 im Vergleich zu Schwangeren ohne COVID-19-Infektion, teilweise iatrogen bedingt). Ferner scheint das Risiko für eine Präeklampsie bei Patientinnen mit durchgemachter Infektion erhöht zu sein (bis zu 10,5 Prozent).

Die Schwangerschaft stellt einen gerinnungsfördernden Zustand dar, der mit erhöhter Thrombin-Produktion und einer intravaskulären Entzündung einhergehen kann. Schwangere Frauen haben somit per se schon ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse mit entsprechender Mortalität. Daher könnte eine zusätzliche Infektion mit SARS-CoV-2 additive oder synergistische Risiken für die Entstehung von Thrombosen bergen.

Die vaskuläre Anpassung der Mutter an die Schwangerschaft ist entscheidend für einen optimalen Schwangerschafts-Outcome. Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass eine Dysfunktion pulmonaler Endothelzellen eine wichtige Rolle beim Auftreten und Fortschreiten des Acute Respiratory Distress Syndrome, einer der wichtigsten Komplikationen von COVID-19, spielt. Angesichts der potenziellen Bedeutung der Endothelzellfunktion bei der Entstehung und Progression von COVID-19 sind Schwangerschaften mit endothelialer Dysfunktion – wie bei Präeklampsie – möglicherweise besonders gefährdet, einen schweren Verlauf zu erleiden. Eine systematische Übersichtsarbeit fand auch höhere Raten von Präeklampsie bei schwangeren Frauen, die mit COVID-19 hospitalisiert wurden. Aktuelle Leitlinien empfehlen, dass alle schwangeren Frauen mit bestätigter COVID-19 Erkrankung bis zum 10. postnatalen Tag eine Thromboseprophylaxe erhalten sollten und dass eine mögliche Thromboembolie niedrighschwellig untersucht werden sollte.

### Impfempfehlungen

Da es derzeit noch für keinen COVID-19 Impfstoff eine Zulassung für Schwangere in Österreich gibt, stellt die Verabreichung der Impfung einen „Off-Label-Use“ dar. Nach dem bisherigen Wissensstand und den Informationen aus laufenden Studien mit Schwangeren, hat die COVID-19-Impfung bei Schwangeren keine ungünstigen Auswirkungen auf Mutter und Kind gezeigt.

Die FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) ist daher der Ansicht, dass es keine – tatsächlichen oder theoretischen – Risiken gibt, die den potenziellen Nutzen der Impfung für schwangere Frauen überwiegen würden. Daher wird die COVID-19-Impfung für schwangere und stillende Frauen von der FIGO befürwortet. Auch das österreichische Impfgremium befürwortet eine Impfung ab dem

### Rheumamedikamente und ihre Anwendbarkeit bei Kinderwunsch, Schwangerschaft und in der Stillzeit

Substanz	präkonzeptionell	Schwangerschaft	Stillzeit
Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)	grün	grün	grün
Prednisolon	grün	grün	grün
<b>Konventionelle synthetische DMARDs</b>			
Azathioprin	grün	grün	grün
Chloroquin/ Hydroxychloroquin	grün	grün	grün
Colchizin	grün	grün	grün
Sulfasalazin	grün	grün	grün
Cyclophosphamid	(3 Mo) rot	rot	rot
Methotrexat	(3 Mo) rot	rot	rot
Leflunomid	(24 Mo) rot	rot	rot
Mycophenolat Mofetil	(1,5 Mo) rot	rot	rot
Cyclosporin A	grün	grün	grün
Tacrolimus	grün	grün	grün
<b>Targeted synthetische DMARDs</b>			
Apremilast	gelb	gelb	gelb
Baricitinib	(1 Wo) rot	rot	rot
Tofacitinib	(1 Mo) rot	rot	rot
Upadacitinib	(1 Mo) rot	rot	rot
<b>Biologische DMARDs: TNF Inhibitoren</b>			
Adalimumab	grün	grün	grün
Infliximab	grün	grün	grün
Etanercept	grün	grün	grün
Certolizumab	grün	grün	grün
Golimumab	grün	grün	grün
<b>Andere Biologische DMARDs</b>			
Anakinra	gelb	gelb	gelb
Abatacept	gelb	gelb	gelb
Ustekinumab	gelb	gelb	gelb
Rituximab	gelb	gelb	gelb
Tocilizumab	gelb	gelb	gelb
Belimumab	gelb	gelb	gelb
Secukinumab	gelb	gelb	gelb
Vedolizumab	gelb	gelb	gelb
Ixekizumab	gelb	gelb	gelb
erlaubt			grün
Datenlage unzureichend für eine Empfehlung			gelb
nicht empfohlen			rot

zweiten Trimenon vor allem bei Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren, wie Patientinnen mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen unter immunsuppressiver Therapie. Es gibt derzeit keine Präferenz hinsichtlich der Verwendung eines bestimmten COVID-19-Impfstoffs in der Schwangerschaft oder bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Allerdings sollte schwangeren Frauen, die einer Impfung zustimmen, bei beiden Dosen (falls zutreffend) derselbe Impfstoff verabreicht werden. Es ist außerdem ratsam, dass eine COVID-19-Impfstoffserie ohne einen anderen Impfstoff (Influenza oder Tetanus, Diphtherie, Pertussis) verabreicht wird, mit einem Mindestabstand von 14 Tagen vor oder nach der Verabreichung eines anderen Impfstoffs.

Es gibt bis jetzt keine Hinweise darauf, dass durch die Impfung ein Schub oder eine Verschlechterung der Grundkrankheit ausgelöst werden kann. Eine laufende immunsuppressive/immunmodulierende Therapie soll nicht abgesetzt werden, um eine bessere Impfantwort zu erzielen. Ein routinemäßiger Schwangerschaftstest vor der COVID-19-Impfung wird nicht empfohlen. Es scheint ratsam, Assistierte Reproduktionsmedizinische Behandlungen bei Männern und Frauen, die den Impfstoff erhalten, für mindestens einige Tage nach Abschluss der Impfung zu verschieben. <

## Anlaufstellen & Informationen

Eine interdisziplinäre Betreuung der Schwangeren durch die behandelnden Fachärzte ist wünschenswert. Interdisziplinäre Sprechstunden für „Familienplanung bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen“ wurden zum Beispiel an den rheumatologischen Abteilungen des AKH Wiens (RHEPRO-Sprechstunde) und des Krankenhaus Hietzing etabliert. Weitere Informationen sind auf der Homepage der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und auf der Homepage des österreichischen Register für rheumatische Erkrankungen und Reproduktion ([www.rhepro.at](http://www.rhepro.at)) verfügbar.

### *Literatur bei den Verfasserinnen*

**Dr. Antonia Mazzucato-Puchner\***, **Helene Ramspeck**  
RHEPRO-Ambulanz – Spezialambulanz für Rheumatische Erkrankungen und Reproduktion, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien  
\* Leiterin AK Schwangerschaft und rheumatische Erkrankungen der ÖGR

**Dr. Klara Rosta, PhD**  
RHEPRO-Ambulanz – Spezialambulanz für Rheumatische Erkrankungen und Reproduktion, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

# Gicht

## NICHT NUR GELENKSBSCHWERDEN

Die Gesamtmortalität von Gicht-Patienten ist im Vergleich zu Gesunden doppelt so hoch. Insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen sind mit einer Gicht assoziiert.

**D**ie Gicht ist die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung in unseren Breiten: In Mitteleuropa liegt die Prävalenz bei zirka zwei Prozent. Die Inzidenz steigt mit Alter und Grad des Wohlstands einer Gesellschaft an.

### Diagnostik

Gemäß den aktualisierten Diagnosekriterien, die 2019 von der European League Against Rheumatism (EULAR) publiziert wurden, ist der Gold-Standard der Gicht-Diagnostik nach wie vor der Nachweis von Natrium-Uratkristallen aus dem Gelenkspunktat bzw. aus dem Gichttophus, weil dies die definitive Diagnose einer Gicht erlaubt. Prinzipiell sollte eine Gelenkspunktion bei jedem Patienten mit unklarer Arthritis erwogen werden, auch zum Ausschluss der wesentlichsten Differentialdiagnose einer Monarthritis: der septischen Arthritis.

Ist der Kristall-Nachweis nicht möglich, kann die Diagnose auch klinisch gestellt werden, wenn folgende Faktoren zutreffen: Monarthritis eines Fußes (vor allem MTP I) oder Sprunggelenks, vorangegangene ähnliche akute Arthritis-Episoden, plötzlich einsetzende starke Schmerzen und Schwellung des betroffenen Gelenks mit Erythem, männliches Geschlecht, bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese oder bekannte Hyperurikämie. Zu betonen ist, dass Gicht nicht gleich Hyperurikämie ist und die beiden Begriffe nicht gleichgesetzt werden dürfen. Kristalle fallen dann aus, wenn das Löslichkeitsprodukt der Harnsäure (HS) von  $>6,8$  mg/dl erreicht ist. Das bedeutet jedoch nicht, dass jeder Patient, der eine solche oder auch eine höhere HS-Konzentration im Blut vorweist, auch einen Gichtanfall hat, wiewohl das Risiko für einen Anfall mit der Höhe des Serum-HS-Spiegels steigt.

### Bildgebung

Falls weder der Kristallnachweis aus Punktat oder Gewebe gelingt noch die Klinik für die Diagnose ausreichend ist, kommt die Bildgebung ins Spiel: Hier empfiehlt die EULAR das konventionelle Röntgen und die Gelenksonographie. Im Röntgen werden – allerdings erst nach längerer Krankheitsdauer – diverse Gicht-typische Veränderungen sichtbar (zum Beispiel Lochdefekte im Knochen, Tophusmaterial in den Weichteilen oder auch der pathognomonische „Gichtstachel“). Im Ultraschall kann man, wesentlich früher als

im Röntgen, eventuell ein Doppelkonturzeichen als Zeichen der Ablagerung von Kristallen am Gelenkknorpel erkennen; mittels Doppler-Ultraschall lassen sich im akuten Anfall besonders effizient entzündliche Veränderungen (verstärkte Durchblutung im Gelenk und in der Umgebung) darstellen. Das Dual-Energy CT (DECT) ist eine weitere Bildgebungsmethode, die mittels Differenzierung von Geweben über ihre Atomzahl und Dichte die Darstellung von HS-Ablagerungen in und um Gelenke ermöglicht. Sie ist so eine wertvolle Ergänzung für Diagnose und Differentialdiagnose.

## Risiken und Komorbiditäten

Es besteht Einigkeit darüber, Gichtpatienten auf Komorbiditäten zu screenen. In der Abklärung von Gicht-Patienten sollte die Suche nach Ursachen und Risikofaktoren für eine Hyperurikämie keinesfalls vergessen werden. Dazu zählt in erster Linie die chronische Niereninsuffizienz. Bei chronisch renaler Insuffizienz steigt die HS mit dem Grad der eGFR-Abnahme an, die Hyperurikämie fördert wiederum die Progredienz der Niereninsuffizienz. HS-Spiegel korrelieren zudem mit arterieller Hypertonie bzw. systolischem und diastolischem Blutdruck. In einer kleinen Studie hierzu konnte alleine durch eine HS-Senkung mit Allopurinol, ohne Einsatz eines Antihypertensivums, der Blutdruck signifikant gesenkt werden.

Auch gewisse Medikamente wie zum Beispiel Cyclosporin A, niedrigdosierte Acetylsalicylsäure und manche Diuretika steigern den HS-Spiegel – ebenso wie Alkohol, Fructose-reiche Softdrinks und Nahrungsmittel, rotes Purin-reiches Fleisch, Meeresfrüchte und Krustentiere.

Auch bei Adipositas steigt das Risiko für eine Gicht in Relation mit dem Body-Mass-Index (BMI) exponentiell an. Bei einem BMI von 25 bis 30 verdoppelt sich das Risiko in etwa, es verdreifacht sich in weiterer Folge, und bei morbid adipösen Patienten (BMI >40) ergibt sich ein über vierfach erhöhtes Risiko. Pro 1mg/dl HS-Zunahme steigt auch das Risiko, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln, um zirka 17 Prozent.

Gicht ist auch assoziiert mit Vorhofflimmern. Nach Alter und Komorbiditäten korrigierte Daten zeigten eine Prävalenz des Vorhofflimmerns von 7,42 Prozent in der Gicht-Gruppe verglichen mit 2,83 Prozent in der Kontrollgruppe mit einer OR von 1,45 ( $p < 0,001$ ). Andere rezente Ergebnisse bekräftigen diese Zusammenhänge zwischen Gicht und kardiometabolischen Erkrankungen. Weitere mit der Gicht assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen umfassen unter anderem das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), die periphere (pAVK) und die generalisierte arterielle Verschlusskrankheit.

## Mortalität und Harnsäure-Spiegel

Gichtkranke haben eine doppelt so hohe Gesamtmortalität wie Gesunde. Ursächlich dafür sind in erster Linie kardio-

vaskuläre Erkrankungen, aber auch Infektionen und Krebserkrankungen. Die stärksten Assoziationen wurden bei Serum-HS-Spiegeln über 9,41 mg/dl beobachtet.

Es erhebt sich die Frage, welcher HS-Spiegel optimal ist. Eine Untersuchung aus 2013 an über 350.000 nicht an Gicht erkrankten Probanden zeigte die niedrigsten Mortalitätsraten für Probanden mit HS-Spiegeln zwischen 5,04 und 6,89 mg/dl. Auch bei niedrigen HS-Werten steigt die Mortalität also, ebenso wie bei hohen HS-Werten, wieder an. In erster Linie ist dieser Anstieg ebenfalls kardiovaskulär bedingt, wobei hier der Ausfall der protektiven Wirkung der HS als Antioxidans diskutiert wird. Eine Senkung des HS-Spiegels unter 3 mg/dl sollte man auch vermeiden, da auch eine negative Wirkung auf die Progression neurodegenerativer Erkrankungen wie seniler Demenz, Parkinson-Demenz oder Alzheimer-Demenz vermutet wird.

## Therapie der Gicht

Grundsätzlich besteht die Therapie der Gicht aus mehreren Komponenten:

- akutes Anfallsmanagement
- Anfallsprophylaxe bei wiederholten Anfällen
- medikamentöse HS-Senkung (urikostatische bzw. urikosurische Therapie)
- Diät- und Lebensstilmodifikation im Intervall

Der akute Gichtanfall kann mit NSAR, Steroiden und Colchicin (Anfallsschema: 1mg so früh wie möglich im Anfall, gefolgt von 0,5mg nach 1 Stunde) oder auch Kombinationen daraus behandelt werden. In Fällen, in denen diese Therapieoptionen versagen oder Kontraindikationen (KI) dafür bestehen, kann eine IL-1-Blockade mit Canakinumab (zugelassen) bzw. Anakinra (off-label) eingesetzt werden. Für die Anfallsprophylaxe wird Colchicin (0,5mg 1-2mal täglich) oder NSAR für maximal sechs Monate empfohlen. Speziell beim Einsatz von NSAR in einem kardiovaskulär vulnerablen Patientengut ist Vorsicht geboten.

Eine HS-senkende Therapie wird bei Tophi, Nephrolithiasis (Uratsteine), radiologischen Schäden durch eine Gicht und bei Patienten mit bis zu zwei Gichtanfällen pro Jahr jedenfalls, nach dem ersten Gichtanfall und seltenen Anfällen in der Folge bedingt empfohlen. Zielwert ist ein HS-Spiegel <6mg/dl bzw. 5mg/dl bei tophöser Gicht. Serielle HS-Spiegelmessungen sind für die längerfristige Einstellung unerlässlich. Eine HS-senkende Therapie wird bei asymptomatischer Hyperurikämie weder von der EULAR noch vom American College of Rheumatology (ACR) empfohlen.

Für die HS-senkende Therapie stehen zwei Präparate zur Verfügung: die Urikostatika Allopurinol und Febuxostat. Allopurinol ist auch aus ökonomischen Gründen der urikostatische Goldstandard; es sollte mit einer niedrigen Anfangsdosis von →

## Gicht

→ 100 bis max. 150mg täglich begonnen und – angepasst an den HS-Spiegel – alle vier Wochen gesteigert werden („start low, go slow“). Unter Allopurinol können zu jedem Zeitpunkt, auch nach Jahren problemloser Therapie, allergische Hautreaktionen bis hin zu einem DRESS- oder Lyell-Syndrom auftreten, worauf die Patienten dezidiert hinzuweisen sind.

Febuxostat ist ein weiterer sehr effizienter Xanthinoxidase-Hemmer, der in der Dosierung von 80mg einmal täglich begonnen und auf 120mg gesteigert werden kann. 2018 gab die CARES-Studie Anlass zu Bedenken, weil unter Febuxostat in dieser Non-Inferiority-Studie betreffend kardiovaskuläre Safety eine signifikant höhere Rate an kardiovaskulären Todesfällen im Vergleich zu Allopurinol beobachtet wurde. Dies führte in der Folge zu einem sehr zurückhaltenden Einsatz von Febuxostat. Die 2020 veröffentlichte FAST-Studie ergab ein sehr ähnliches Ergebnis – allerdings mit inversen Vorzeichen und einem signifikant erhöhten Risiko unter Allopurinol-Therapie im Vergleich zu Febuxostat. Dies kann als Bestätigung gesehen werden, dass Gichtpatienten hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität ein Hochrisikokollektiv darstellen, was bei jeglicher therapeutischer Entscheidung berücksichtigt werden sollte.

Das Urikosurikum Benzbromaron wurde in Österreich bereits 2003 wegen schwerwiegender hepatischer Nebenwirkungen, bis hin zum Leberversagen, vom Markt genommen. Es kann aber noch immer aus dem benachbarten Ausland, wo es nach wie vor zugelassen ist, importiert werden. Nach Jahren ohne in Österreich zugelassenes Urikosurikum wurde 2017 Lesinurad,

ein URAT1-Inhibitor, in Österreich eingeführt. Das Präparat, das auch in einer galenischen Kombination mit Allopurinol angeboten wird, konnte sich allerdings nicht wie erwünscht durchsetzen und wurde in Österreich wieder vom Markt genommen.

Laut EULAR- und ACR-Empfehlungen steht für die HS-Senkung auch die Pegloticase zur Verfügung, diese ist in Österreich allerdings nicht verfügbar (Tab. 1). Das Ersatzpräparat Rasburicase (Zulassung für Tumorlysesyndrom) kommt hierzulande nur in Einzelfällen an Zentren zum Einsatz; limitierend sind das allergene Potential der Substanz und die hohen Kosten.

Jeder Gicht-Patient sollte über seine Erkrankung und den Einfluss von Diät und Lebensstil (Adipositas, Trainingsmangel) auch und gerade im Hinblick auf das individuelle interindividuelle Risikoprofil aufgeklärt und ärztlich geführt werden. Der ÖGR-AK für Osteoarthritis und Kristallarthropathien hat Evidenz-basierte Ernährungs- und Lebensstilempfehlungen für Patienten mit Gicht und Hyperurikämie erstellt, die über die ÖGR-Website in 11 Sprachen verfügbar sind. ←

([www.rheumatologie.at/gesellschaft/arbeitskreise/arthrose](http://www.rheumatologie.at/gesellschaft/arbeitskreise/arthrose))

*Literatur bei den Verfassern*

**Prim. Dr. Judith Sautner**

Präsidentin der ÖGR; 2. Medizinische Abteilung, NÖ Kompetenzzentrum für Rheumatologie, Landesklinikum Stockerau

**Priv. Doz. Dr. Rudolf Puchner**

Leiter AK Osteoarthritis und Kristallarthropathien der ÖGR

Tab. 1: EULAR – Therapieempfehlungen bei Gicht 2016

1. Schnelles Anfallsmanagement: Patienten sollten geschult werden, so dass sie in der Lage sind, sich bei einem beginnenden Gichtschub selbst medikamentös zu behandeln.
2. First-Line-Therapie-Optionen im akuten Schub: Colchicin und/oder NSAR, Glukokortikoide (oral oder intraartikulär). CAVE bei schweren Nierenfunktionsstörungen, sowie bei gleichzeitiger Anwendung von P-Glykoprotein- oder CYP3A4-Inhibitoren.
3. Bei häufigen Schüben oder Kontraindikationen für First-Line-Medikamente können IL-1-Blocker für die Akuttherapie herangezogen werden. IL-1-Hemmer sind jedoch bei rezidivierenden Infektionen kontraindiziert.
4. Die Anfallsprophylaxe (Colchicin oder NSAR) soll für sechs Monate nach dem Anfall zusätzlich zu einer harnsäuresenkenden Therapie (urate-lowering treatment, ULT; zum Beispiel mit Allopurinol) erfolgen.
5. Die ULT ist bei allen Patienten mit rezidivierenden Schüben, Tophi, Gicht-Arthropathie und/oder Nephrolithiasis indiziert.
6. Die Harnsäure soll unter 6mg/dl gesenkt werden, bei schwerer Gicht (Tophi, chronische Arthropathie, häufige Anfälle) unter 5mg/dl, jedoch nicht < 3mg/dl.
7. Die ULT soll in niedriger Dosierung begonnen und langsam gesteigert werden.
8. Allopurinol ist die First-Line-ULT bei normaler Nierenfunktion. Kann das Harnsäure-Ziel damit nicht erreicht werden, können alternativ Febuxostat und/oder ein Urikosurikum eingesetzt werden.
9. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Allopurinol-Dosis angepasst werden.
10. Kann das Therapieziel mit den beschriebenen Mitteln nicht erreicht werden, und besteht eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität, soll Pegloticase zum Einsatz kommen.
11. Schleifendiuretika oder Thiazide sollten nach Möglichkeit ersetzt werden; bei arterieller Hypertonie können Losartan oder Calcium-Kanal-Blocker eingesetzt werden, bei Hyperlipidämie Statine oder Fenofibrate.

# Osteoporose

## SEQUENZTHERAPIE – DAS MODERNE THERAPIEKONZEPT

Langjährige Osteoporosetherapien mit derselben Substanz werden in Zukunft zunehmend von sequenziellen Therapien abgelöst werden. Welche Therapiesequenz für welchen Patienten geeignet ist, muss sorgfältig geprüft werden.

**O**steoporose ist eine Erkrankung des Knochenstoffwechsels, die mit einer Verminderung der Knochendichte und Knochenqualität einhergeht. Resultierend daraus ergibt sich ein stark erhöhtes Frakturrisiko. Der Verlust an Knochensubstanz kann schleichend und somit vorerst klinisch unbemerkt oder überschießend und fulminant verlaufen.

### Frakturrisiko

Noch vor ein paar Jahren war die existente Fraktur nach inadäquatem Trauma und dabei das Graduierungssystem, in Form von T-score Abweichungen von der Peak Bone Mass, pathognomonisch für die Diagnose Osteoporose. Heute spricht man mehr und mehr von der Knochenbruchkrankheit (Bone Fracture Disease) vor dem Hintergrund eines altersabhängigen Risiko-Assessments. Dieses spiegelt den individuellen immunologischen, metabolischen, krankheitsassoziierten Hintergrund wider. Das diagnostische Ziel ist es, nicht nur möglichst früh generell das Frakturrisiko zu erkennen, sondern das Ausmaß des Frakturrisikos in verschiedene Grade einzuteilen. Diesem sogenannten immanenten Frakturrisiko sollte in möglichst frühem Alter mit sämtlichen therapeutischen Optionen entgegengehalten werden. Entsprechend sind im Moment in vielen internationalen Gesellschaften Rekalkulationen der FRAX Risikoberechnung im Gange, die von einer fixen, nahezu altersunabhängigen Fraktur- und Therapieschwelle wegführen sollen.

Oberstes therapeutisches Ziel ist die rechtzeitige Vermeidung von Veränderungen der Knochencharakteristik, sei es Dichte, Struktur, Elastizität, Qualität oder Festigkeit. Dies spiegelt sich wider in der Vermeidung von Wirbelkörperfrakturen, aber auch von peripheren Frakturen und letztlich Schenkelhalsfrakturen. Während die klinische Konsequenz von Wirbelkörperfrakturen chronischer oder auch akuter Schmerz, Größenverlust und Kyphosenbildung ist, geht die Schenkelhalsfraktur mit einer sehr hohen Ein-Jahres-Mortalität einher.

Rezente Kohortenstudien zeigen eine erschreckend hohe Refrakturrate, die schon im ersten Jahr nach Fraktur hochsignifikant wird. Es gibt heutzutage eine Vielzahl an diagnostischen Schritten, die eine suffiziente Vorsorge und auch rechtzeitige Pharmakotherapie ermöglichen. In den letzten zwei Jahrzehnten sind effiziente Pharmakotherapien entwickelt worden, die in den Knochenstoffwechsel signifikant eingreifen können und somit Osteoporose möglicherweise sogar verhindern können. Vom pharmakotherapeutischen Standpunkt aus gesehen sind wir theoretisch in der Lage, maßgeschneiderte Therapieschemata, die sich an den individuellen Voraussetzungen des Patienten orientieren, anzuwenden. Es gibt zunehmende wissenschaftliche Evidenz, dass mit diesen Therapien individuelle Dynamiken des Knochenstoffwechsels berücksichtigt werden können, die mit modernen Biomarkern dargestellt werden können. →

# Osteoporose

## → Pharmakotherapeutische Stimulation

Der Knochenstoffwechsel unterliegt einer physiologischen Rhythmik, die in der sogenannten Remodelling Unit abläuft. Man schätzt, dass 4 Millionen solcher Einheiten in einem menschlichen Skelett vorhanden sind, 25 Prozent davon sind permanent aktiv. Diese kleinste Knochenumbauereinheit wird durch Osteoklasten/Osteoblasten und deren Vorstufen, ruhenden Osteoblasten (lining cells), vermutlich auch Osteozyten und einer Vielzahl von interagierenden Zytokinen definiert (Abb. 1). In dieser kleinsten aktiven Einheit läuft der Erneuerungszyklus innerhalb von zirka drei Monaten ab. Einer Phase der Aktivierung der Osteoklasten, die aus verschiedensten Gründen hormonell, aber auch immunologisch stimuliert werden können (physiologisch etwa durch das Östrogendefizit in der Menopause), folgt konsekutiv, über einen intensiven Signalaustausch auf Zytokinebene, die Induktion der Osteoblastensynthese und Rekrutierung. Diese Phase ist gefolgt von einem langsamen, aber steten Kalzifizierungsprozess des neu gebildeten Knochens, dieser Prozess kann auch über Monate dauern.

Anstatt monochrome antiresorptive oder osteoinduktive Therapieschemata über viele Jahre anzuwenden, wie das bislang geschieht, wäre es logisch und rational, nun Resorptionsprozess und Formationsprozess in einem dualen mode of action zu synchronisieren und das Remodelling Schema pharmakologisch zu stimulieren, Knochenresorption zu hemmen und im Anschluss Osteoblasten zu aktivieren. Umgekehrt könnten im Bedarfsfall zuerst knochenformative Therapien zur primären Stimulation der Osteoblasten eingesetzt werden, gefolgt, möglicherweise sogar überlappend, von antiresorptiven Pharmaka zur Unterdrückung der synchronen gesteigerten Resorptionsprozesse.

Schon vor Jahrzehnten dachte man, mittels ADFR (Activate – Depress – Free – Repeat) Schema die ablaufenden Prozesse in der Remodelling Unit spezifisch simulieren zu können. Leider blieb dieser Versuch ohne klinische Relevanz. Darüber hinaus geht Stimulation oder Hemmung von Osteoblasten oder Osteoklasten immer Hand in Hand: Hemmung der osteoklastischen Aktivität geht immer mit einer gewissen Hemmung der Osteoblasten einher und Stimulation der Osteoblasten mit einer gewissen Stimulation der Osteoklasten. Auf Grund der Biodynamik der Therapeutika ist ein synchron dualer pharmakotherapeutischer Stimulus bisher nur ungenügend gelungen.

Bislang hat eine spezifische Osteoporosetherapie aus relativ statischen Schemata bestanden, die nur ungenügend in den Remodellingprozess eingreifen konnten. Mittels Gabe von An-

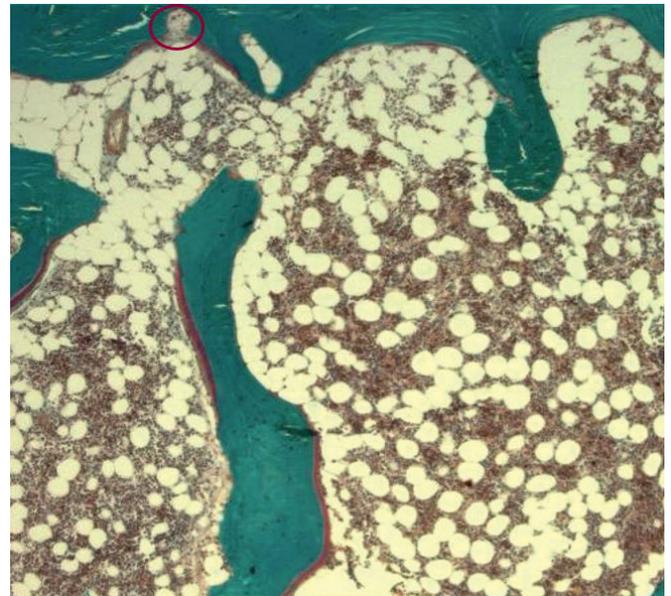


Abb. 1: Riesenkernzelle als Osteoklast im Knochentrabekel

tiresorptiva, also Hemmern der überschießenden Knochenresorption, konnte man das eigene Potential von Knochenaufbau-Mechanismen indirekt unterstützen. Andererseits konnte man mittels Gaben von osteoinduktiven Substanzen (PTH Analoga) die Aktivität der Knochenformation stimulieren, die aktiver als die konsekutive Knochenresorption war.

Die Kombination von Antiresorptiva und Knochenformativa wird in der Literatur mit wechselnden Resultaten angegeben. In eigenen frühen Untersuchungen haben wir versucht, Fluoride als damals einzig verfügbare osteotrope Substanz synchron im Remodelling Zyklus einzusetzen. Ein Schema mit zeitversetzter Gabe von PTH Analoga und synchron antiresorptiv wirkenden Bisphosphonaten ergab eindeutig Hinweise auf eine optimale Ausnützung des sogenannten therapeutischen Fensters und bessere Effekte der Kombinationstherapie im Vergleich zu Monotherapien.

## Therapiesequenzen

Von klinischer Relevanz ist die Unterscheidung, welcher Patient in erster Linie durch eine osteoanabole Therapie mit Teriparatid oder neuerdings auch Romosozumab profitiert, und welcher Patient primär osteoantiresorptiv von Bisphosphonat, Denosumab, SERM oder einer Hormonersatztherapie profitiert. Die Literatur zeigt bereits eine Fülle von meist kleineren klinischen Studien mit verschiedensten Therapiesequenzen. Eine Möglichkeit ist etwa eine

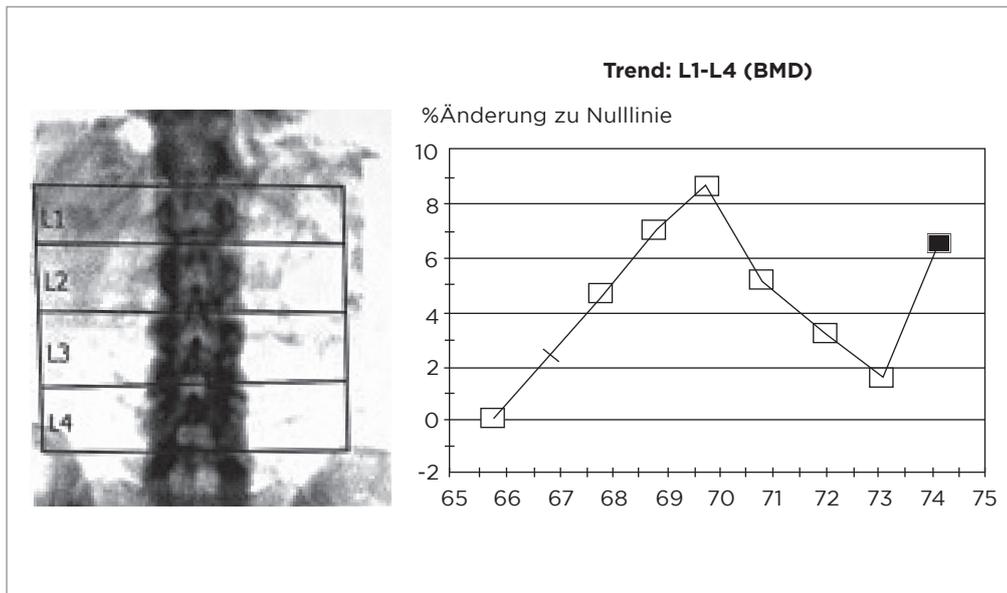


Abb. 2: Drei Sequenzen von Monotherapie in der Knochendichtemessung (DXA)

antiresorptive Therapie, abgelöst von einer osteoanabolen und wiederum einer antiresorptiven Therapie. Eine andere Möglichkeit ist der Einsatz zunächst einer osteoanabolen Therapie, gefolgt von einer antiresorptiven Therapie, die wiederum von Romosozumab als Kombination osteoanabol/antiresorptiv abgelöst wird. Frakturstudien in Sequenzabfolge sind aber noch in der Minderheit und außerhalb einer klaren Evidenzlage.

Während antiresorptive Medikationen bereits über Jahrzehnte angewendet werden und ihre Wirkweise hinlänglich bekannt ist, wird in vorliegender Übersicht die Wirkweise der osteoinduktiven Pharmakotherapie kurz beschrieben. Parathyroidhormon (PTH) steigert direkt die Knochenneubildung trabekulär und verdichtet den Grad der Vernetzung der trabekulären Strukturen untereinander. An der Kortikalis zeigt sich eine Steigerung der periostalen und endokortikalen Knochenbildung, die zu einer Vergrößerung der kortikalen Knochenfläche und zu einer Erhöhung der Biegefestigkeit des Knochens führt. Der osteoinduktive Effekt von Teriparatid ist lediglich auf die Zeit der Anwendung beschränkt. Eine konsekutive antiresorptive Therapie (Bisphosphonate, Denosumab) ist für die Aufrechterhaltung der erzielten, PTH-induzierten Effekte und für die Garantie der sekundären Mineralisierung zwingend.

Vergleicht man die Auswirkungen einer gleichzeitigen Kombinationstherapie von Teriparatid und Bisphosphonaten auf

die Knochenmineraldichte mit der alleinigen Behandlung mit Teriparatid, so belegen zahlreiche Metaanalysen, dass die Kombinationstherapie von Teriparatid und Bisphosphonate die BMD im Vergleich zur anabolen Monotherapie signifikant verbessert.

Eine neue osteoinduktive Therapieoption, mit starker und rasch eintretender anaboler Wirkung auf den Knochenstoffwechsel und vielversprechend für eine erfolgreiche Etablierung der Sequenztherapie, ist Romosozumab. Romosozumab ist ein monoklonaler Antikörper aus der Gruppe der Sclerostin-Inhibitoren.

Sclerostin ist ein negativer Regulator der Knochenneubildung, und dessen Hemmung wurde als potenzieller mode of action einer möglichen Osteoporosetherapie entwickelt. In präklinischen Studien konnte bereits dieses Konzept bestätigt werden, bei dem durch Sclerostin-Antikörper die Knochenbildung massiv gesteigert wird.

Biochemisch zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Marker für die Knochenformation, welche dann langsam innerhalb eines Jahres abfielen. Synchron konnte ein Abfall der Knochenresorption gesehen werden, der am Beginn der Gabe besonders stark ausgeprägt war. Dieser duale Wirkmechanismus führte zu einem sehr raschen Anstieg der Knochenmineraldichte. Dieser Anstieg war schon nach drei bis sechs Monaten in einem Ausmaß zu sehen, welcher bei den Zulassungsstudien der klassischen Osteoporosemedikamente nach erst drei Jahren zu sehen war. Begleitet wurden die Effekte von einer signifikanten Reduktion des Frakturrisikos.

Anschlusstherapien mit antiresorptiven Medikamenten (Bisphosphonaten, Denosumab) führten zu einer Konsolidierung der Knochendichte. Bei mit antiresorptiven Medikamenten vorbehandelten Patienten zeigt diese Impulstherapie über 12 Monate mit Romosozumab deutliche klinische Mehreffekte. Im Gegensatz zur täglichen Applikation von Teriparatid erfolgt die Gabe von Romosozumab einmal monatlich in Form von zwei subkutanen Injektionen. →

## Osteoporose

- Nebenwirkungen, die zu Vorsicht und genauer Indikationsstellung mahnen, zeigen sich im kardiovaskulären Bereich. In den Phase-III-Studien war die Anzahl der schwerwiegenden kardiovaskulären Komplikationen nicht signifikant, aber numerisch höher als in der Kontrollgruppe. Goldstandard einer Sequenztherapie könnte eine 12-monatige Impulstherapie mit Romosozumab eingebettet in eine antiresorptive Therapie sein. Hierfür gibt es auch kleinere Densitometriestudien. Möglicherweise kann der duale Wirkmechanismus bei Patienten mit ausgeprägter Stammerskelettosteoporose und Spontanfrakturen zu einer deutlichen individuellen Verbesserung der Knochenqualität und -quantität führen.

### Key Facts

Die Therapie der Osteoporose ist eine lebenslange Therapie. Bei entsprechendem immanenten Frakturrisiko ist ein früher Therapiebeginn beachtenswert und erfordert ein langfristiges medikamentöses Konzept. Wichtig ist zu unterscheiden, welcher Patient eine osteoanabole Therapie mit Teriparatid oder Romosozumab benötigt und welcher Patient primär antiresorptiv mit einem Bisphosphonat, Denosumab, SERM oder einer Hormonersatztherapie zu behandeln ist.

Des Weiteren muss man sich bei der Osteoporose und auch der Therapieentscheidung im Klaren sein, dass Osteoporose eine chronische Systemerkrankung und kein akutes Ereignis mit einer zeitlich begrenzten Behandlungsdauer ist. Schließlich münden viele Behandlungen in einer fortlaufenden Therapie. Evidenzmäßig sind die Grenzen hierbei gesetzt durch die Beschränkung der Behandlung mit Teriparatid auf zwei Jahre, für Romosozumab auf 12 Monate. Für antiresorptive Medikamente (Bisphosphonate, Denosumab) stehen relativ kleine Zehn-Jahres-Beobachtungen zur Verfügung. Darüber hinaus ist nach drei bis fünf Jahren eventuell eine Umstellung aufgrund von seltenen jedoch ernstesten Nebenwirkungen in Betracht zu ziehen – hier seien die Gefahr der atypischen Femurfrakturen, eines adynamen Knochens oder der Kiefernekrose beispielhaft erwähnt. ←

*Literatur beim Verfasser*

**Prim. Univ. Prof. Dr. Heinrich Resch**

*II. Medizinische Abteilung, Barmherzige Schwestern  
Krankenhaus Wien*



Österreichische Gesellschaft für  
Rheumatologie & Rehabilitation

# Jahrestagung

25. – 27. November 2021, Wien  
Tech Gate Vienna

Hybrid



**Veranstalter:** Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation (ÖGR) • **Präsidentin:** OÄ Dr. Judith Sautner, Landeskrankenhaus Stockerau  
**Wissenschaftliche Leitung:** ao. Univ.-Prof. Dr. Clemens Maria Scheinecker, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien  
**Tagungsort:** Tech Gate Vienna – Wissenschafts- und Technologiepark, Donau-City-Straße 1, 1220 Wien • **ÖGR-Gesellschaftssekretariat:** Michaela Lederer, Boerhaavegasse 3/1/2, 1030 Wien, Tel./Fax: (+43/1) 80 39 880, E-Mail: office@rheumatologie.at • **Tagungssekretariat:** Ärztezentrale med.info, Helferstorferstraße 2, P.O. Box 155, 1011 Wien; Sabine Ablinger, Tel.: (+43/1) 531 16-41, E-Mail: azmedinfo@media.co.at • **Anmeldung:** <https://registration.azmedinfo.co.at/oegr21>  
**Fachausstellung:** Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft, Freyung 6, 1010 Wien; Marielle Wenning, Tel.: (+43/1) 536 63-85, Fax: (+43/1) 535 60 16, E-Mail: maw@media.co.at, [www.maw.co.at](http://www.maw.co.at)

[www.rheumatologie.at](http://www.rheumatologie.at)

# SARS-CoV-2 und rheumatische Erkrankungen

Auch im zweiten Jahr der Pandemie beschäftigten sich zahlreiche der im Rahmen des jährlichen Kongresses der EULAR präsentierten Abstracts mit den Auswirkungen von COVID-19 auf Patienten mit rheumatischen Erkrankungen.

RENO BARTH

Unter anderem gibt es neue Daten zu den Auswirkungen krankheitsmodifizierender antirheumatischer Medikamente auf das Risiko, schwer an COVID-19 zu erkranken. Dies ist umso relevanter, als theoretisch zwei entgegengesetzte Effekte einer antirheumatischen Therapie möglich sind. Einerseits könnte die immunsupprimierende Wirkung der DMARDs das COVID-Risiko erhöhen, andererseits wurde aber auch spekuliert, dass Biologika und JAK-Inhibitoren (b/tsDMARDs) die inflammatorische Antwort auf die Infektion mit SARS-CoV-2 dämpfen und damit schwerste Verläufe verhindern könnten. Zwei im Rahmen des EULAR-Kongresses präsentierte Arbeiten legen nun nahe, dass es hier Unterschiede zwischen den verschiedenen Klassen von b/tsDMARDs geben dürfte. Daten aus der COVID-19 Global Rheumatology Alliance und der French RMD Cohort zeigen, dass Patienten, die mit Rituximab oder Januskinase-Inhibitoren behandelt werden, schwerere COVID-Verläufe zeigen als Patienten unter Therapie mit TNF-Inhibitoren.

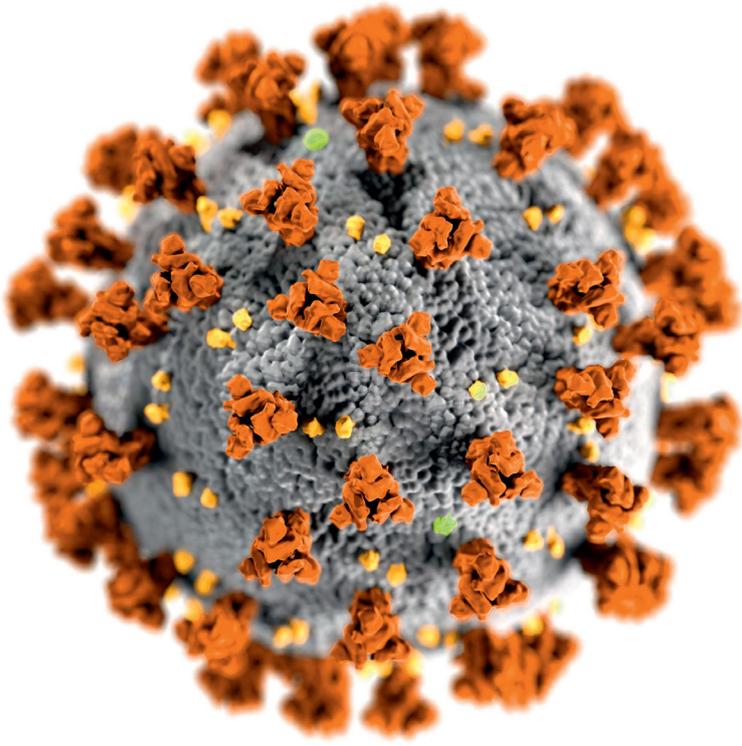
## Auswertung von fast 3.000 Patienten mit COVID-19 Infektion

Die von der EULAR mitfinanzierte COVID-19 Global Rheumatology Alliance wird von Berichten behandelnder Ärzte gespeist und sammelt seit März 2020 Daten zu Patienten mit einer rheumatischen Erkrankung und gesicherter oder vermuteter COVID-19 Infektion. Die nun von Ass. Prof. Dr. Jeffrey Sparks vom Brigham and Women's Hospital in Boston im Rahmen der Opening Plenary Abstract Session des EULAR 2021 präsentierte Analyse\* untersuchte die Zusammenhänge zwischen den eingesetzten Biologika oder tsDMARDs mit schweren COVID-Verläufen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die Patienten erhielten unter anderem Abatacept, Rituximab, JAK-Inhibitoren (JAKi), Interleukin-6-Inhibitoren (IL-6i) oder Tumornekrose-Faktor-Inhibitoren (TNFi). Auf der Outcome-Seite wurde zwischen vier Stufen unterschieden:

- 1) keine Hospitalisierung
- 2) Hospitalisierung ohne Sauerstoffbedarf
- 3) Hospitalisierung mit Sauerstoffbedarf bzw. Beatmung
- 4) Tod

Die Analyse verglich die einzelnen untersuchten Klassen von DMARDs jeweils mit den TNF-Inhibitoren. Insgesamt waren Morbidität und Mortalität in dieser Kohorte relativ hoch. Von den in der aktuellen Auswertung fast 3.000 Patienten, die zum Zeitpunkt ihrer COVID-Erkrankung b/tsDMARDs nahmen, mussten rund ein Drittel hospitalisiert werden und mehr als fünf Prozent starben. Die Anwender einzelner bDMARDs unterschieden sich hinsichtlich ihrer Charakteristika bei Einschluss in die Studie. So litten Patienten unter Rituximab im Vergleich zu den TNFi-Anwendern häufiger unter interstitieller Lungenerkrankung (11,6 Prozent vs. 1,7 Prozent) oder hatten eine Krebserkrankung in der Anamnese (7,1 Prozent versus 2,0 Prozent). Patienten, die JAKi einnahmen, waren häufiger adipös (17,3 Prozent vs. 9,0 Prozent).

Allerdings blieben auch nach Propensity Score Matching – einem statistischen Verfahren, das Patienten mit vergleichbarem Basis-Risiko paarweise vergleicht – Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen. So war Rituximab im Vergleich zu TNFi mit einem signifikant erhöhten Risiko eines ungünstigen COVID-Verlaufs assoziiert. Unter Rituximab-Anwendern starben 14,8 Prozent. Damit war das Mortalitäts-Risiko (ebenso wie das Risiko von Sauerstoffbedarf) im Vergleich zu den TNFi-Anwendern um mehr als den Faktor 4 erhöht. Auch die Einnahme von JAKi war mit erhöhtem Risiko eines schweren COVID-Verlaufs (um rund den Faktor 2) assoziiert. Dazu hält Sparks allerdings fest, dass die Analyse keine Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen einer Klasse berücksichtigt, was insbesondere bei den JAK-Inhibitoren mit ihren leicht unterschiedlichen Wirkmechanismen relevant sein könnte. Abatacept oder IL-6i unterschieden sich hinsichtlich des Risikos eines ungünstigen COVID-Verlaufs nicht



von den TNF-Inhibitoren<sup>1</sup>. Als Limitation ihrer Studie nennen die Autoren unter anderem das freiwillige Meldesystem des Registers, das dazu führen kann, dass milde oder asymptomatische Erkrankungen nicht berücksichtigt werden.

Ähnliche Ergebnisse werden aus der French RMD Kohorte gemeldet. In dieser Population entwickelten von 1.090 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, mehrheitlich RA, 137 eine schwere COVID-19 Erkrankung (12,6 Prozent). Auch in dieser Kohorte war nach Adjustierung hinsichtlich verschiedener Störfaktoren Rituximab mit erhöhtem Risiko assoziiert, diese Assoziation war jedoch nicht signifikant. Allerdings hatten Rituximab-Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko längerer Krankenhausaufenthalte. Die Studie lieferte auch Hinweise, dass das Risiko einer schweren COVID-Erkrankung besonders in der Zeit unmittelbar nach einer Rituximab-Infusion erhöht war. Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass Strategien entwickelt werden müssen, um Patienten unter Rituximab-Therapie wirksam vor COVID-19 zu schützen – was konkret möglichst frühzeitiges Impfen bedeutet.<sup>2</sup>

### Auch leichte COVID-19 Verläufe bei Rheuma-Patienten häufig

Allerdings bedeuten die Ergebnisse einer Studie aus der schwer von COVID-19 heimgesuchten Lombardei auch eine gewisse Entwarnung für Rheuma-Patienten. Messungen der Seroprävalenz in diesem stark durchsuchten Gebiet zeigen nämlich, dass auch bei Menschen mit rheumatischen Erkrankungen COVID-19 häufig leicht und unentdeckt verläuft. In einer Kohorte von 300 Patienten mit RA (56 Prozent), PsA (23 Prozent) oder AS (21 Prozent) wurde im Frühsommer 2020 eine mit der gesunden Normalbevölkerung vergleichbare Prävalenz von Anti-SARS-CoV-2 Antikörpern gefunden, nämlich 9 Prozent, 13,6 Prozent und 13,3 Prozent für IgG, IgM und IgA. Nur vier der 300 Patienten waren jemals bei einem Routinetest

mit Nasenabstrich positiv auf SARS-CoV-2 getestet worden. Bei 55,3 Prozent verlief die Infektion asymptomatisch, 16 Prozent hatten leichte und 19,6 Prozent schwere Symptome, 7,1 Prozent wurden hospitalisiert, niemand musste auf der Intensivstation behandelt werden. Schwere Erkrankungen waren mit keiner der eingesetzten Therapien, sehr wohl jedoch mit Adipositas und multiplen Komorbiditäten assoziiert<sup>3</sup>.

### Autoimmunerkrankung nach Infektion mit SARS-CoV-2

Daten aus Großbritannien legen nahe, dass die Zusammenhänge zwischen COVID-19 und rheumatischen Erkrankungen komplexer sein dürften als bisher angenommen. Am Royal National Hospital for Rheumatic Diseases in Bath stellte man nämlich bereits während der ersten Welle der Pandemie einen Anstieg der Diagnosen von Riesenzelleriitis (GCA) fest, einer granulomatösen, nekrotisierenden Vaskulitis großer und mittelgroßer Arterien, von der meist Äste der Arteria carotis externa und die Arteria ophthalmica betroffen sind. Die Ätiologie der GCA ist unbekannt, Infektionen werden jedoch immer wieder angeschuldigt. Die Daten aus Großbritannien sind auch insofern beunruhigend, als der berichtete Anteil von Patienten mit Visus-Problem ungewöhnlich hoch war und Visus-Verlust die gefürchtetste Komplikation der GCA ist. Das Zentrum in Bath stellte während der ersten Pandemiewelle 61 wahrscheinliche oder gesicherte GCA-Diagnosen – im Vergleich zu 28 im Jahr 2019, was einem Anstieg um 118 Prozent entspricht. Umgerechnet auf die Gesamtbevölkerung ergibt sich damit eine geschätzte Inzidenzrate von 29,8 auf 100.000 Einwohner, was höher ist als die geschätzte regionale Inzidenzrate von 21,6 für den Südwesten des UK und sehr viel höher als die 2019 in Bath registrierte Inzidenzrate von 13,7.

Hinsichtlich möglicher Ursachen werden zahlreiche Hypothesen diskutiert. In Frage kommen unter anderem Schädigungen des Gefäß-Endothels durch SARS-CoV-2, ein Priming des Immunsystems in Richtung von T-Helferzellen vom Typ 1, zelluläre Immunität sowie die Aktivierung des Monozyten-Makrophagen Systems<sup>4</sup>. ←

*\*Die hier zitierten Ergebnisse stammen aus der mündlichen Präsentation und weichen vom Abstract ab, der auf einer älteren, noch deutlich geringeren Patientenzahl beruht.*

<sup>1)</sup> Sparks J, et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Presented at EULAR 2021; abstract OP0006.

<sup>2)</sup> Avouac J, et al. RITUXIMAB: data from the French RMD COVID-19 cohort. Presented at EULAR 2021; abstract OP0284.

<sup>3)</sup> Favalli EG, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in rheumatic patients treated with biological and targeted therapy living in Lombardy, Italy (MAINSTREAM project). Presented at EULAR 2021; poster POS0048

<sup>4)</sup> Mulhearn B, et al. Excess giant cell arteritis cases are associated with peaks in COVID-19 prevalence. Presented at EULAR 2021; abstract OP0281.

# „Treat-to-Target“ beim Lupus erythematodes

Das DORIS Projekt arbeitet seit fast zehn Jahren in einem Konsensus-Verfahren an einer allgemein akzeptablen Definition von Remission beim systemischen Lupus erythematodes. Im Rahmen des EULAR-Kongresses 2021 wurde der aktuelle Stand des Projekts vorgestellt.

RENO BARTH

Der aktuelle Stand des Lupus Managements ist von einem Idealzustand weit entfernt, so Prof. Dr. Ronald F. van Vollenhoven von der Universität Amsterdam, und die Betroffenen haben mit schlechter Lebensqualität<sup>1</sup> und nach wie vor erhöhter Mortalität zu kämpfen. Hoffnung auf neue Medikamente besteht. Ein anderer Zugang zu einer Verbesserung der Lage bestünde jedoch darin, die heute bereits verfügbaren Therapien besser und rationaler einzusetzen. Das „Treat-to-Target“ Konzept hat die Therapie der rheumatoiden Arthritis entscheidend verändert und setzt sich zunehmend auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen durch. Dass dies bei den rheumatischen Bindegeweserkrankungen bislang nicht gelungen ist, liegt nicht nur an einem Mangel etablierter Therapien, sondern vor allem am Fehlen allgemein akzeptierter und vor allem genau definierter Therapieziele.

Die Probleme beginnen damit, dass man sich zwar leicht auf das Therapieziel Remission einigen kann, es aber keine einheitliche Definition von Remission beim SLE gibt und in den verschiedenen Studien jeweils etwas anderes unter Remission verstanden wird. Genau das soll sich jetzt im Falle des systemischen Lupus erythematodes (SLE) ändern und aus diesem Grund wurde das DORIS (Definitions Of Remission In SLE) Projekt ins Leben gerufen. Van Vollenhoven präsentierte im Rahmen des EULAR-Kongresses 2021 den aktuellen Stand des DORIS Projekts.<sup>2</sup>

Eine Treat-to-Target Strategie für den Lupus wurde in einer DORIS-Konsensuskonferenz bereits vor fast zehn Jahren entwickelt, im Rahmen des EULAR 2015 präsentiert und 2017 publiziert<sup>3</sup>. In dieser Publikation, die man – so van Vollenhoven – als „Framework“ bezeichnen kann, umschrieb die Taskforce eine Reihe von Charakteristika einer Remission. Unter anderem wurde das Fehlen schwerer Zeichen und Symptome des SLE als Mindestanforderung für Remission festgelegt. Remission bei SLE sei weder mit niedriger Krankheitsaktivität noch mit Heilung gleichzusetzen, aber mit einer geringen Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcomes assoziiert. Die Behandlung mit mittleren bis hohen Steroiddosen, nicht

aber mit Antimalariamitteln, schließt Remission aus. Remission unter Antimalariamitteln kann als medikamentenfreie Remission gewertet werden. Gefordert wird die Feststellung von Remission anhand validierter Indices wie SLEDAI (=0), BILAG (D/E), ECLAM (=0) in Kombination mit Laborwerten und globales Arzturteil (das heißt PhGA <0,5).

Die Task Force identifizierte jedoch nicht zuletzt auch eine Reihe relevanter offener Fragen, von denen einige nun anhand neuer Evidenz beantwortet werden konnten. Das betrifft vor allem zwei relevante Themenbereiche, nämlich die Bedeutung der Serologie für die Definition von Remission, sowie die Frage nach der erforderlichen Dauer der Remission. Van Vollenhoven: „Wie lange muss Remission bestehen, um als Remission gewertet zu werden?“ Hinsichtlich der Serologie (Anti-dsDNA-Antikörpern und/oder niedriges Komplement) empfiehlt die Taskforce nun, sie nicht in die Remissionskriterien aufzunehmen, da sie keinen zusätzlichen Nutzen bringt. Die Frage nach Remission ist also eine klinische. Van Vollenhoven: „Wenn es dem Patienten gut geht, sind die Antikörper sekundär.“ Es sei zwar fraglich, wie lange eine Remission bei positiver Serologie anhält, doch habe dies nichts mit den Kriterien für Remission zu tun.

Was die Dauer der Remission angeht, sei das Ziel selbstverständlich dauerhafte Remission, doch sei auch hier die zeitliche Begrenzung für die Definition nicht relevant. Die Literatur habe keine definierte Dauer ergeben, ab der von einer veränderten Qualität der Remission gesprochen werden könne. Remission beziehe sich daher immer auf einen bestimmten Zeitpunkt. ←

<sup>1</sup> Bexelius C et al. Drivers of cost and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a Swedish nationwide study based on patient reports. *Lupus*. 2013 Jul; 22(8): 793–801.

<sup>2</sup> van Vollenhoven R et al. The 2021 DORIS definition of remission in SLE – Final recommendations from an international task force. Presented at EULAR 2021; abstract OP0296.

<sup>3</sup> van Vollenhoven R et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar; 76(3): 554–561.