

S

Spezial

Österreichische  
Ärztezeitung

RHEUMATOLOGIE

## Psoriasis Arthritis

Die Sichtweise auf Psoriasis Arthritis hat sich in den letzten Jahren von einer gelenkszentrierten Betrachtung zugunsten einer Wahrnehmung als inflammatorische Systemerkrankung verschoben.

Seite 12



## Rheuma und Osteoporose

Rheumatische Erkrankungen können Osteoporose induzieren. Vor allem die Entzündungsaktivität, aber auch die medikamentöse Therapie sowie Immobilität fördern den Knochenschwund. Seite 6

## Axiale Spondyloarthritis

Neuigkeiten zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der axialen Spondyloarthritis. Seite 20

# Inhalt

### Editorial

Prim. Univ. Prof. Dr. Kurt Redlich

5

### Rheuma und Osteoporose

Erhöhtes Risiko

6

### Psoriasis Arthritis

Eine Systemerkrankung

12

### Interview PIMS

Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Volker Strenger

18

### Axiale Spondyloarthritis

Neuigkeiten

20

### Rheumatoide Arthritis

Zahlreiche Komorbiditäten

24

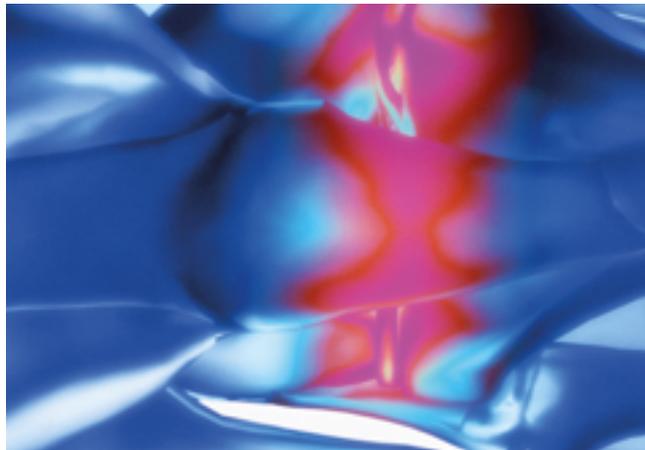
### Highlights vom EULAR-Kongress

28

## Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis benötigt eine rasche, adäquate und individualisierte Therapie zur Verhinderung schwerer Langzeitschäden.

Seite 24



## Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome

PIMS, oder MIS-C, kann mehrere Wochen nach einer SARS-CoV-2 Infektion auftreten.

Im Interview erläutert Assoz. Prof. Volker Strenger, wann an PIMS zu denken ist, welche Therapien zur Verfügung stehen und was man derzeit über den Langzeitverlauf weiß.

Seite 18

**Impressum:** Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel.: +43 1 512 44 86-0 // **Auflage:** 22.350 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe** // **Wissenschaftliche Leitung:** Prof. Dr. Kurt Redlich // **Projektorganisation:** Dr. Sophie Fessl // **Anzeigenleitung Österreichische Ärztezeitung:** Bernhard Mitterhauser // **Key Account:** Andrei Neuwirth // **Disposition:** Anna Hisch // **Grafik & Layout:** Nicole Neiger // **Nachdruck und Wiedergabe,** auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Verlagshaus der Ärzte GmbH // **Druck:** Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // © Coverfoto: Science Photo Library/Russell Kightley; Foto Editorial: beigestellt // **Mit freundlicher Unterstützung von:** AbbVie, Amgen AstraZeneca, Eli Lilly, Gebro, Gilead, GSK, Janssen, Viatrix. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf den Seiten 33 bis 35 oder den jeweiligen Inseraten. **Allgemeine Hinweise:** Für den Inhalt der Artikel zeichnet der jeweilige Autor verantwortlich, die Meinung des Autors/der Autoren muss nicht der Meinung der Projektleitung oder des Verlagshauses der Ärzte als Verleger entsprechen. Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet; sie sind natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

## Editorial



© beigestellt

*Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,*

Tempora mutantur, so lauten die ersten beiden Worte eines bekannten Hexameters. Manches ändert sich aber auch nicht, wie zum Beispiel der EULAR Kongress, der jährlich abgehalten wird. Und auch die Berichterstattung über dieses rheumatologische Top-Ereignis im Rahmen eines Sonderheftes der Österreichischen Ärztezeitung findet unverändert statt.

Seien es neue EULAR Guidelines zur Diagnose und Behandlung der Rheumatoiden Arthritis und axialen Spondyloarthritis, oder neu entdeckte Zusammenhänge zwischen Umwelt-Schadstoffen und dem Risiko an Rheuma zu erkranken, oder aber auch Fortschritte in der Therapie des Systemischen Lupus erythematoses: All das wird in diesem Heft abgehandelt.

Doch der Themenbogen dieser Ausgabe spannt sich noch weiter. Neben den EULAR News finden sich auch eine Vielzahl von spannenden und informativen Beiträgen österreichischer Experten: Vom Zusammenhang zwischen Rheuma und Osteoporose über Neuigkeiten bei der Psoriasisarthritis bis hin zum PIM-Syndrom reicht die Palette.

Tempora mutantur, nos et mutamur in illis; auch der zweite Teil des Hexameters mag stimmen. Was sich aber sicher nicht ändert ist das Interesse an der Rheumatologie!

Und so darf ich viel Spaß und die notwendige Muse beim Lesen dieses 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*

# Rheuma und Osteoporose

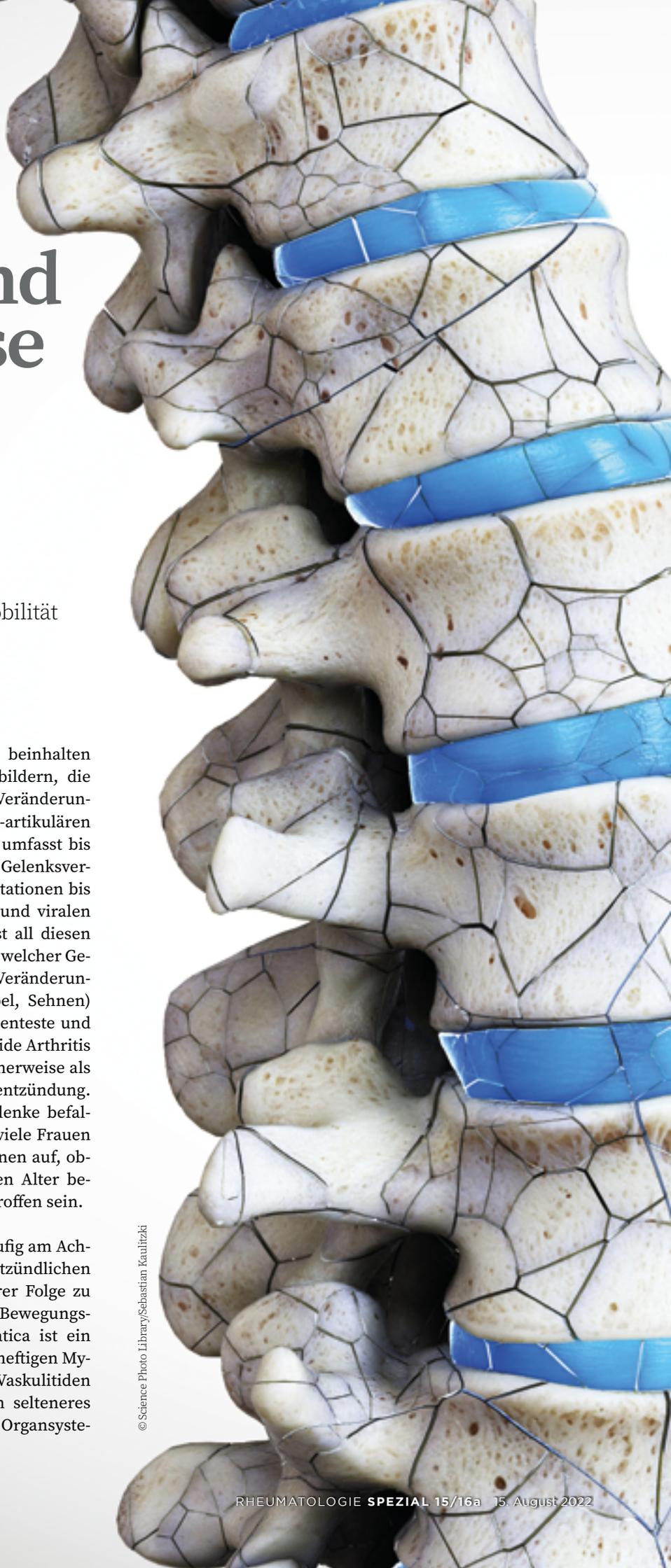
## ERHÖHTES RISIKO

Rheumatische Erkrankungen können Osteoporose induzieren. Vor allem die Entzündungsaktivität, aber auch die medikamentöse Therapie sowie Immobilität fördern den Knochenschwund.

**E**ntzündliche Gelenkerkrankungen beinhalten eine große Diversität an Krankheitsbildern, die inflammatorische und destruktive Veränderungen an artikulären, peri- und extra-artikulären Strukturen verursachen. Der Krankheitsbegriff umfasst bis zu 500 Krankheitsbilder, die von degenerativen Gelenksveränderungen über metabolische Gelenksmanifestationen bis zu autoimmunologischen, reaktiv bakteriellen und viralen Strukturveränderungen reichen. Gemeinsam ist all diesen Erkrankungen, dass inflammatorische Prozesse, welcher Genese auch immer, zu entzündlich destruktiven Veränderungen an Weichteilgewebe (Bindegewebe, Knorpel, Sehnen) und auch Knochen führen können. Die prominenteste und häufigste dieser Erkrankungen ist die Rheumatoide Arthritis (RA). Klinisch präsentiert sich diese Form üblicherweise als symmetrische, in Schüben verlaufende Gelenkentzündung. Am häufigsten sind Handwurzel und Fingergelenke befallen. Die Krankheit betrifft zwei- bis dreimal so viele Frauen wie Männer und tritt häufiger bei älteren Personen auf, obwohl die Krankheit typischerweise im mittleren Alter beginnt. Auch Kinder und Jugendliche können betroffen sein.

Spondylarthropathien wiederum finden sich häufig am Achsenskelett, die bei chronischem Verlauf zu entzündlichen Hyperostosen (Syndesmophyten) und in weiterer Folge zu Verknöcherung der Wirbelsäule und massiven Bewegungseinschränkungen führen. Polymyalgia rheumatica ist ein nach wie vor nicht geklärtes Krankheitsbild mit heftigen Myalgien im Schulter und Beckengürtel, das den Vaskulitiden zugeordnet wird. Lupus Erythematoses ist ein selteneres Krankheitsbild, das vornehmlich extraartikuläre Organsysteme

© Science Photo Library/Sebastian Kaulitzki



me befällt und nicht typischerweise hauptsächlich Gelenkstrukturen.

## Charakteristika der Osteoporose

Die Charakteristika einer Osteoporose sind eine niedrige Knochenmasse, Verringerung der Mikroarchitektur des Knochens, eine verminderte Festigkeit und ein konsekutiv erhöhtes Frakturrisiko. Daraus ergibt sich ein hohes Risiko für atraumatische Frakturen und letztlich ein erhöhtes Morbiditäts- und letztlich auch Mortalitätsrisiko. Abweichungen der Knochenmasse und Knochenstruktur können heute in der modernen Densitometrie mittels DXA dargestellt werden. Die Densitometrie ist das wichtigste Instrument im Osteoporosemanagement auch bei rheumatischen Erkrankungen, die ja per se als einer der wichtigsten Risikofaktoren gelten.

### Als weitere wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung von Osteoporose gelten

- genetische Disposition, chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates generell und konsekutiver Mangel an Mobilität. In unserem Kontext sind vor allem chronisch entzündliche Erkrankungen besonders erwähnenswert.
- Längerer Gebrauch bestimmter Medikamente, hierzu zählen Kortison und bestimmte DMARDs (disease modifying drugs), die bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden.

### Zusammenhänge zwischen rheumatischen Erkrankungen und Osteoporose

Gemeinsam ist allen inflammatorischen, autoimmunologischen Krankheitsbildern, dass die Dauer der Krankheiten die Entwicklung einer Osteoporose mit allen Konsequenzen induziert. Dies ist einerseits alleine durch die chronische Immobilität und die inflammatorischen Veränderungen der Knochenstruktur bedingt, aber auch Folge einer Kortisontherapie.

Erschwerend wirkt die Koinzidenz von Osteoporose und Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis bei Frauen, die per se ein erhöhtes Risiko für Osteoporose haben, und häufiger als Männer auch an rheumatoider Arthritis leiden. Die Prävalenz für eine Osteoporose liegt bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bei etwa 30 bis

zu 50 Prozent bei postmenopausalen Frauen und liegt somit höher als bei der Gesamtbevölkerung.

## Interaktionen an der Knorpel-Knochengrenze

Verantwortlich für die Entstehung der lokalen, aber auch systemischen Osteoporose sind Entzündungsprozesse, die durch die freigesetzten Zytokine induziert werden. Die Entwicklung einer Osteoporose korreliert sehr eng mit dem Serum CRP Spiegel. Die Inzidenz einer Osteoporose scheint höher zu sein bei Patienten mit erhöhten CRP-Werten im Vergleich zu Patienten mit niedrigen CRP-Werten, die als Marker der entzündlichen Aktivität gelten. Ebenso fördern hohe Titer von Anticitrullinierten Protein-Antikörper (ACPA) und eine Rheumafaktor (RF)-Positivität die Knochendestruktion.

Erschwerend wirkt die Koinzidenz von Osteoporose und Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis bei Frauen, die per se ein erhöhtes Risiko für Osteoporose haben.

Auf Gewebe-Ebene führen zunächst einmal entzündliche Prozesse im gelenknahen Knochen zu Knochenerosionen und großen Zystenbildungen, die folglich das Bild einer gelenknahen Osteoporose und subperiostalen Resorptionsherden bilden. Radiologisch imponiert der pathologische Skeletttumbau durch fokale marginale Gelenkserosionen, subchondralen Knochenverlust und periartikuläre Osteopenie. Histopathologisch findet sich in diesen gelenknahen Bereichen mit fokalem Knochenverlust entzündetes Synovialgewebe, das sich an der Knochenoberfläche angeheftet hat und einen Mantel oder eine Hülle bildet, die als „Pannus“ bezeichnet wird. Die Grenzfläche zwischen Pannus und angrenzendem Knochen ist häufig von Resorptionslakunen ausgekleidet, die ein- und mehrkernige Zellen mit phänotypischen Merkmalen authentischer Osteoklasten enthalten, was bestätigt, dass Osteoklasten der Hauptzelltyp sind, der für den lokalen Resorptionsprozess verantwortlich ist.

Ähnliche Stellen des fokalen Knochenverlusts sind auf der endostalen Oberfläche des subchondralen Knochens sichtbar. Die Erosion des subchondralen Knochens an diesen Stellen trägt zur Knorpeldestruktion bei, indem sie Zugang zu den tiefen Zonen des Gelenkknorpels schafft, der durch das eindringende entzündliche Gewebe abgebaut wird. Diese Regionen der subchondralen Knochenerosion präsentieren sich im MRT häufig als Knochenmarködem. Die histologische Analyse des Knochenmarks in diesen Regionen zeigt fibrovaskuläres Stroma, das von Entzündungszellen durchsetzt ist.

Die zentrale Bedeutung von Osteoklasten in der Entstehung von fokalen artikulären Knochenerosionen zeigt sich experimentell in Osteoklasten knock-out Mäusen. In diesen Arth- →

## Rheuma und Osteoporose

ritis-Modellen führt das Fehlen von Osteoklasten zu keiner fokalen gelenksnahen Knochenresorption trotz des Vorhandenseins ausgedehnter synovialer Entzündung.

Die Neigung der synovialen Läsion bei RA, eine Osteoklasten-vermittelte Knochenresorption zu induzieren, kann der Expression einer Vielzahl von inflammatorischen Peptiden durch Zellen innerhalb des entzündeten Gewebes zugeschrieben werden, die die Fähigkeit haben, Osteoklasten-Vorläufer zu rekrutieren und ihre Differenzierung und Aktivierung zu induzieren. Dazu gehören eine Vielzahl von Chemokinen sowie Rezeptoraktivatoren des NF- $\kappa$ B-Liganden (RANKL), TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-11, IL-15, IL-17, M-CSF, Prostaglandine und Parathormon-verwandtes Peptid.

Die Verknüpfung der Immun- und Entzündungswege, die die Entzündung der Synovia und den Knochenverlust regulieren, hat zu einer modernen Sicht auf das osteoimmunologische Netzwerk von Osteoklasten mit anderen Zellen, insbesondere Osteoblasten, Osteozyten, synovialen Fibroblasten-ähnlichen Zellen und aktivierten T- und B-Zellen geführt. Beispielhaft werden nur einige Regulatoren von proinflammatorischen resorptiven Gewebeveränderungen an der Knochen-Knorpelgrenze erwähnt. RANKL/RANK/Osteoprotegerin (OPG) und der Wnt-Signalweg spielen in diesem komplexen Netzwerk ebenfalls eine entscheidende Rolle.

RANKL ist ein wesentlicher Faktor für die Differenzierung, Aktivierung und das Überleben von Osteoklasten und seine Expression wird durch proinflammatorische Zytokine hochreguliert. Im Gegensatz dazu wird das Wnt-Signal, ein wichtiger Regulationsweg für die Knochenbildung durch Osteoblasten, durch entzündungsfördernde Zytokine herunterreguliert. DKK1 gilt als Hauptregulator des Gelenkumbaus, seine Expression trägt zum systemischen Knochenverlust bei, in dem indirekt über Sklerostin die Wnt-Signalübertragung weiter gehemmt wird.

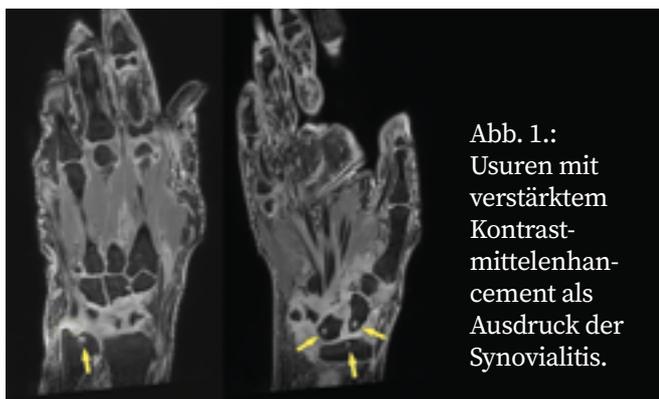


Abb. 1.:  
Usuren mit  
verstärktem  
Kontrast-  
mittelenhan-  
cement als  
Ausdruck der  
Synovialitis.

TNF- $\alpha$  ist in diesem Mechanismus ebenso ein starker Induktor der Osteoklastogenese, der IL6 / IL6-R-Komplex aktiviert den durch Janus-Kinasen (JAKs) vermittelten osteoklastogenen Weg, der zur Gelenkerstörung und möglicherweise zur systemischen Osteoporose beiträgt.

Zusätzlich können die häufig zur Behandlung von rheumatoider Arthritis verschriebenen Glukokortikoide zu vermehrter

Knochenresorption und verminderter Knochenformation führen. Darüber hinaus können Schmerzen und der Verlust der Gelenkfunktion, die durch die Krankheit verursacht werden, zu Inaktivität führen, was das Osteoporose-Risiko weiter erhöht.

### Fazit

Osteoporose und ein erhöhtes Frakturrisiko sind klinisch bedeutsamste Komorbiditäten, die bei entzündlich-rheumatologischen Erkrankungen

untersucht und rechtzeitig behandelt werden sollten. Zu betonen ist, dass Inflammation nicht nur lokalen sondern auch systemischen Knochenverlust induziert. Eine frühzeitige und starke Hemmung des Entzündungsprozesses ist von größter Bedeutung, um der Entwicklung einer Osteoporose entgegenzuwirken.

Es ist erwiesen, dass Biologika lokalen erosiven und auch systemischen Knochenverlust verhindern können. Insbesondere haben TNF- $\alpha$ , IL6- und IL1-Blocker sowie B- und T-Zelltherapien therapeutische Effekte auf die Knochendichte und Knochenumsatz gezeigt. Vor allem die frühzeitige entzündungshemmende Aktivität deutet darauf hin, dass sie über die Kontrolle der Krankheit hinaus auch auf die systemische Knochenhomöostase wirken. Strategien zur Vorbeugung und Behandlung von Osteoporose bei Menschen mit rheumatoider Arthritis unterscheiden sich nicht wesentlich von den Strategien für diejenigen, die nicht an dieser Krankheit leiden.  $\leftarrow$

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

Lehrstuhl für klinische Osteologie, Sigmund Freud  
Privatuniversität Wien

KH Barmherzige Schwestern Wien, II. Medizinische Abteilung

**Ass. Prof. Dr. Afrodite Zendeli**

Lehrstuhl für klinische Osteologie, Sigmund Freud  
Privatuniversität Wien

Medizinische Abteilung Herz Jesu Krankenhaus

**Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Roland Kocijan**

Lehrstuhl für klinische Osteologie, Sigmund Freud  
Privatuniversität Wien

I. Medizinische Abteilung Hanusch Krankenhaus, Wien & Ludwig  
Boltzmann Institut für Osteologie

# Psoriasis Arthritis

## EINE SYSTEMERKRANKUNG

Die Sichtweise auf Psoriasis Arthritis hat sich in den letzten Jahren - nicht zuletzt durch das wachsende Verständnis für pathophysiologische Zusammenhänge und die deutliche Zunahme an Therapieoptionen - von einer gelenkszentrierten Betrachtung zugunsten einer Wahrnehmung als inflammatorische Systemerkrankung verschoben.

**P**soriasis Arthritis (PsA) beschreibt ein systemisch-inflammatorisches Krankheitsbild, definiert vor allem durch seinen heterogenen Phänotyp. Neben Haut- und Gelenksbefall sind es Entzündungen im Bereich der Sehnenansätze (Enthesitis) und diffuse Schwellungen von Fingern, oder Zehen (Daktylitis), die den Schweregrad bestimmen.

### Epidemiologie

Die PsA wird den seronegativen Spondyloarthropathien zugeordnet, in deren Formenkreis beispielsweise auch die reaktive Arthritis, die axiale Spondyloarthritis, sowie seltenere Erkrankungen wie das „SAPHO - Syndrom“ gehören. Es besteht aber auch eine Assoziation zu extraartikulären Leiden mit ähnlichen immunologischen Dysregulationen, wie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Uveitis. Ein zeitgleiches Auftreten mehrerer solcher Krankheitsentitäten kann vorkommen und muss bei Diagnosestellung, wie auch im Verlauf berücksichtigt werden.

Eine PsA betrifft ein knappes Drittel aller Patienten mit Psoriasis vulgaris, wobei sich die jährliche Inzidenz des Übergreifens der Haut auf die Gelenke über die Jahre kaum ändert und bei zwei bis drei Prozent liegt. Die Prävalenz einer PsA wird im deutschsprachigen Raum auf ca. 0,2 Prozent der Gesamtbevölkerung geschätzt, mangels spezifischer Biomarker ist jedoch von einer Dunkelziffer auszugehen. Was Erstmanifestationen angeht ist es beispielsweise möglich, dass Schuppenflechte und PsA zeitgleich erscheinen, in 90 Prozent der Patienten geht jedoch der Hautbefall den Gelenken voraus. Der umgekehrte Fall einer Arthritis als Erstsymptom mit nachfolgender Psoriasis ist ebenfalls denkbar, allerdings weitaus seltener. In Ausnahme-

fällen existiert sogar eine „Psoriasis arthritis sine psoriase“, was sich dann von der z.B. seronegativen RA oft nur schwer durch das Befallsmuster und die unterschiedlichen radiologischen Spätschäden unterscheiden lässt. Zu erwähnen ist auch eine höhere Vererbbarkeit der Erkrankung als bei der RA, das Risiko innerhalb betroffener Familien liegt ~ 27x höher als in der Normalbevölkerung.

### Pathophysiologie

Ganz zu Beginn steht, wie so oft bei immunologischen Krankheitsbildern, eine Interaktion zwischen genetischer Prädisposition und speziellen Umwelteinflüssen. Diskutiert werden dabei Faktoren wie Infektionen, wiederholter mechanischer Stress, oder mikrobielle Dysbiose. Weiters spielt die IL17/23 Achse bei der Entstehung einer PsA die wohl entscheidende Rolle. IL23 wird von Makrophagen und dendritischen Zellen produziert. Bindet es an seinen Rezeptor, kommt es zur Produktion verschiedener proinflammatorischer Zytokine, wie TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-21, IL-22 und IL-26. IL-17 wird bevorzugt von aktivierten CD4<sup>+</sup> T (Th17) - Zellen sekretiert und moduliert seinerseits die Expression multipler Botenstoffe (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ ), Metalloproteinasen und Chemokinen, sowie RANKL via Osteoblasten.

### Klinische Manifestationen

Der klinische Phänotyp der PsA ist ausgesprochen heterogen. Die klassische Gelenksschwellung kann bei symmetrischem Verteilungsmuster einer RA täuschend ähnlich sehen. Bestimmte Subtypen der PsA treten wiederum bevorzugt oligoarthritis auf, zeigen eine Dominanz großer Gelenke, und/oder

schließen – im klaren Gegensatz zur RA – distale Fingergelenke mit ein.

Eine der Besonderheiten bei PsA ist die Enthesitis: Sie betrifft 30 bis 50 Prozent aller Patienten und manifestiert sich vor allem an Achillessehne, Plantarfascie oder Ellenbögen. In ihrer klinischen Ausprägung, wie auch der zugrundeliegenden Pathophysiologie besteht dabei kaum ein Unterschied zu einer rein mechanisch erklärbaren Inflammation (z.B. Tennisarm). Es ist vielmehr der im Vergleich minimierte traumatische Schwellenwert, der für eine immunologische Dysfunktion an der betroffenen Stelle ausreicht und dann für die schmerzhaft Entzündung sorgt.

Die zweite typische Erscheinung ist die Daktylitis (Abb. 1): Sie ist bis auf wenige Differentialdiagnosen nahezu pathognomisch für eine PsA und wird bei ~ 40 Prozent der Patienten schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gesehen. Im Gegensatz zur reinen Arthritis sind hier periartthritisches Weichteilgewebe und die in der Tiefe liegenden Ringbänder entzündet. Die Schwellung des gesamten Fingers, respektive Zehe kann klinisch schmerzhaft bis praktisch stumm ablaufen. Ebenfalls erwähnenswert ist die Nagelpsoriasis (Abb. 1), die leicht auf das Fingerendglied übergreifen kann und wo, nach heutigem Verständnis, eine der wichtigsten Schnittmengen zwischen reinem Hautbefall und beginnender PsA zu suchen ist.

### Co-Morbiditäten

In der Betrachtungsweise der PsA hat in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel stattgefunden. Inzwischen wird die Entität nicht im Sinne einer reinen Haut- und Gelenkentzündung wahrgenommen, sondern als inflammatorische Systemerkrankung mit potenziellen Folgeerscheinungen, die über arthritische Spätschäden hinausgehen. Patienten mit PsA leiden beispielsweise häufiger unter Adipositas. Über zirkulierende Zytokine, wie Adipokine, werden langfristig eine Atherosklerose, wie auch steigende Insulinresistenz begünstigt. Wegen des Naheverhältnisses zu klassischen metabolischen Stigmata, wie eben Fettleibigkeit oder Diabetes mellitus, sollte daher beim betroffenen Patienten das kardiovaskuläre Gesamtrisiko bewertet und im Verlauf reevaluiert werden. Der inflammatorische Anteil eines ungesunden Lebensstils beweist sich bei PsA auch dadurch, dass es in Studien gelang, die Chance auf anhaltende Krankheitsremission nach gelungener Gewichtsreduktion signifikant zu steigern. Darüber hinaus kam es dabei auch zur Verbesserung des Schmerzempfindens, des allgemeinen Krankheitsgefühls, wie auch der Müdigkeit - allesamt typische Begleitphänomene der PsA, die durch konventionelle Therapien eigentlich nur schwer adressierbar sind.

### Diagnose

Die Diagnose erfolgt in Analogie zu vielen anderen Erkrankungen in der Rheumatologie anhand von Klassifikationskriterien (Tab. 1). Seit 2006 kommen dabei vornehmlich die sogenann-

ten „CASPAR“ – Kriterien zum Einsatz, bei denen – ähnlich wie bei der RA - ein nachweislich entzündetes Gelenk das obligate Einstiegs-kriterium darstellt. Eine Besonderheit ist, dass mangels Biomarker das Fehlen des Rheumafaktors im Algorithmus ebenfalls einen Punkt bringt. Die restlichen Bausteine orientieren sich an den Eckpfeilern des typischen entzündlichen Surrogats.

### Therapie

Zur Behandlung der PsA werden bevorzugt Stufenschemata führender Fachgesellschaften, wie der „Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis“ (GRAPPA), respektive der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) herangezogen (Tab. 2). Auch wenn es Unterschiede in den Herangehensweisen gibt ist festzuhalten, dass sich die Empfehlungen beider Organisationen in den wesentlichen Punkten überschneiden. Gemeinsam ist, dass die Algorithmen entsprechend der vorherrschenden Befallsdomäne unterschiedliche Gewichtungen der verfügbaren Therapieoptionen vorsehen. Das Hauptaugenmerk im Management liegt nach wie vor in der Beherrschung gelenksbezogener Krankheitsaktivität und der Vermeidung radiologischer sowie in weiterer Folge funktioneller Spätschäden. Dafür dienen im Monitoring Composite-Scores, die je nach Komplexität, unterschiedliche und vor allem im klinischen Bereich ersichtliche Zeichen der Krankheitsaktivität umfassen.

Bei sehr mildem Verlauf, beispielsweise geringer Enthesitis und monarthritischem Befall, kann mit einer bedarfsorientierten Therapie und non-steroidalen Antirheumatika (NSAR) das Auslangen gefunden werden. Das Gros der Patienten bedarf →

Tab. 1: CASPAR Klassifikationskriterien

CASPAR Klassifikationskriterien der Psoriasis Arthritis (PsA)	
Symptome	Punkte
Nachweis einer Psoriasis	
• Aktuell vorhanden	2
• Anamnestisch	1
• Positive Familienanamnese	1
Nagelpsoriasis	1
Negativer Rheumafaktor	1
Daktylitis	
• Aktuell vorhanden	1
• Anamnestisch	1
Radiologische Zeichen einer gelenknahen Knochenneubildung	1
Klassifikation einer PsA bei Bestehen einer entzündlichen muskuloskelettalen Erkrankung (Gelenk, Wirbelsäule, Enthesen) PLUS ≥ 3 Punkte	

# Psoriasisarthritis

Tab. 2: Basistherapeutika für die Behandlung der Psoriasisarthritis

Substanzgruppe	Vertreter	Dosierung	Applikationsform	Aufdosierung	Nebenwirkungspotential	Handelsname
cs - DMARD	Methotrexat	10-25 mg 1x/Woche	p.o., s.c.	Ja	BB (Zytopenien), LFP↑, GIT, Haarausfall, Infektneigung, Pneumonitis	Methotrexat „Lederle“®, Ebetrexat®, Lantarel®, Metoject®
	Leflunomid	20mg/Tag		Nein	BB, RR↑, LFP↑, Kopfschmerz/Schwindel, GIT, Haarausfall, Exanthem/Juckreiz, Infektneigung	Arava®
	Sulfasalazin	2-3g/Tag		Ja	BB, LFP↑, GIT, Nephritis, Infektanfälligkeit Schwindel/Kopfschmerz, Exanthem	Salazopyrin®
TNF-α Blocker	Adalimumab	40mg alle 2 Wochen	s.c.	Nein	Reaktivierung einer latenten TBC, erhöhte Infektanfälligkeit, allerg. Reaktionen (Infliximab)  CAVE: demyelinisierende Erkrankung  KI: NYHA III-IV	Humira®, Hulio®, Imraldi®, Amgevita®, Idacio®, Yuflyma®
	Certolizumab	200mg alle 2 Wochen	s.c.	Ja		Cimzia®
	Etanercept	50mg 1x/Woche 25mg 2x/Woche	s.c.	Nein		Enbrel®, Benepali®, Erelzi®
	Golimumab	50mg alle 4 Wochen Bei >100kg = 100mg	s.c.	Nein		Simponi®
	Infliximab	5mg/kg Woche alle 6-8 Wochen	i.v.	Ja		Remicade®, Inflectra®, Remsima®, Zessly®, Flixabi®
IL 17 Blocker	Ixekizumab	80mg alle 4 Wochen	s.c.	Ja	Infekte der oberen Atemwege, Kandidosen, Neutropenie, oraler Herpes, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Lokalreaktion Exazerbation einer CED	Taltz®
	Secukinumab	300mg alle 4 Wochen	s.c.	Ja		Cosentyx®
IL 23 Blocker	Guselkumab	alle 8 Wochen	s.c.	Ja	Infekte, Kopfschmerz, Lokalreaktionen, Urtikaria, Diarrhoe	Tremfya®
IL12/23 Blocker	Ustekinumab	alle 12 Wochen	s.c.	Ja	Infekte der oberen Atemwege, Diarrhoe, Schwindel/Kopfschmerz	Stelara®
T-Zell-Kostimulationsblocker	Abatacept	125mg 1x/Woche	s.c., i.v.	Nein	Infektionen	Orencia®
JAK-Inhibitor	Tofacitinib	5mg 2x/Tag	p.o.	Nein	Herpes Zoster Reaktivierung, GIT, Neutropenie, Lipide↑, Malignome (nicht-melanozytärer Hautkrebs, Lymphome), Thromboembolie, LF, CK↑	Xeljanz®
	Upadacitinib	15g 1x/Tag		Nein		Rinvoq®
PDE-4 Hemmer	Apremilast	60mg/Tag	p.o.	Ja	Kopfschmerzen, GIT, resp. Infektionen	Otezla®

→ jedoch einer dauerhaften Immunmodulation mit Basistherapeutika. Dabei ist von den sogenannten „conventional-synthetic“ (cs) DMARDs nach wie vor Methotrexat (MTX), trotz erstaunlich dürftiger Datenlage zur Wirksamkeit und analog zur RA, üblicherweise erste Wahl. Alternativ kommen in seltenen Fällen auch Leflunomid oder Salazopyrin zum Einsatz.

Bei Versagen, oder Unverträglichkeit von MTX beherrschten Biologika (bo- bzw. bs-DMARDs) seit vielen Jahren den rheumatologischen Alltag. Den Anfang machten dabei TNF-Blocker, die seit mittlerweile rund 20 Jahren ob ihrer Wirksamkeit, Verträglichkeit und Langzeitsicherheit das Selbstverständnis in der Therapie revolutioniert haben. Bei

drei Vertretern (Adalimumab, Etanercept, Infliximab) sind inzwischen auch mehrere Nachbauten (Biosimilars) erhältlich, die dank ihrer attraktiven Preisgestaltung die Einsatzschwelle nochmals gesenkt haben. Zu erwähnen ist, dass vor Beginn ein Check auf Tuberkulose (TBC) zu erfolgen hat, bei positivem Test muss vor Anwendung eine tuberkulostatische Therapie initiiert werden. In den vergangenen Jahren sind bei TNF-Blockern die strengen Auflagen bei Schwangerschaft dank zunehmender, positiver Sicherheitsdaten bis zur 30. Schwangerschaftswoche aufgehoben worden, für Certolizumab besteht inzwischen sogar eine Freigabe für die gesamte Schwangerschaftsdauer.

Trotz Effektivität gelingt jedoch auch unter TNF-Blockern bei vielen Patienten keine Remission, respektive kommt es nach einiger Zeit bei einer Vielzahl von Erkrankten, bedingt durch Antikörperbildung, zu einem schrittweisen Wirkverlust. Analysen aus Registerdaten zeigten, dass nach einem Jahr bereits rund 50 Prozent der Patienten unter TNF-Blocker aus unterschiedlichen Gründen schon wieder gewechselt haben. Erfreulicherweise ist es dank des zugenommenen Wissens über verantwortliche Entzündungsmediatoren gelungen, dass auch bei diesen sogenannten TNF-Versagern mittler-

weile jede Menge an hervorragenden Alternativen zur Verfügung stehen.

Die Erkenntnis zur zentralen Bedeutung der IL17/23 Achse für den inflammatorischen Ablauf bei PsA führte beispielsweise zur Entwicklung mehrerer Wirkstoffklassen, die über die Zulassung bei Psoriasis vulgaris den Weg auch in die PsA gefunden haben und inzwischen breite Anwendung finden. Entsprechend sind alle genannten Substanzen insbesondere bei der Haut hochwirksam und im direkten Vergleich den cs-DMARDs, aber auch den TNF-Blockern überlegen.

Ustekinumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen die p40 Untereinheit von IL12 und IL23. In der Zulassungsstudie zeigte sich – zusätzlich zur bereits bekannten Hautwirkung – bei über 40 Prozent der Patienten ein primäres Therapieansprechen für PsA.

Weitere hochspannende Substanzen sind die Vertreter der Klasse der IL17-Blocker (Secukinumab, bzw. Ixekizumab), wo sowohl Haut- als auch Gelenkverbesserung bei vielen Patienten sogar noch effektiver als bei Ustekinumab zu gelingen scheinen (es fehlen „Head – to Head“ Studien). Eine weitere Besonderheit →

Katharina Maria Burkhardt,  
Margit Friesenbichler

## Tanz mit den Hormonen

### Natürliche Alternativen für Ihre innere Balance

Ein Hormonmangel oder -überschuss beeinflusst die Gesundheit und das Wohlbefinden massiv.

Dieses praktische Nachschlagewerk unterstützt bei der Diagnostik und liefert nachhaltige Therapieansätze bei vielen alltäglichen Krankheitsbildern wie Schilddrüsenproblemen, Depressionen, Schlafstörungen, Migräne, Rheuma, Wechselbeschwerden, Störungen durch hormonelle Kontrazeptiva u.v.m.

Bestellungen unter:

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)

oder im Buchhandel

€ 24,90

168 Seiten, Broschur, Format 16,5 x 22 cm,  
ISBN 978-3-99052-224-0



VdÄ | VERLAGSHAUS  
DER ÄRZTE



## Psoriasisarthritis

→ ist das offensichtlich fehlende Risiko einer möglichen TBC-Reaktivierung (im Vergleich zu TNF-Blockern), weshalb ein entsprechendes Screening bei dieser Substanzklasse zukünftig entfallen könnte.

Als jüngster Zuwachs kommt inzwischen auch der gegen die p19 Untereinheit des IL23 gerichtete Antikörper Guselkumab zum Einsatz. Hier wurde in den Studien die bereits herausragende Hautwirkung der IL17-Blocker nochmals getoppt, das gute Sicherheitsprofil und der fehlende Wirkverlust über die Dauer der Zulassungsstudie sind weitere interessante Merkmale.

Als zusätzlicher Vertreter der aus der RA kommenden Biologika hat auch der T-Zell Co-Stimulationsblocker Abatacept vor einiger Zeit die Zulassungserweiterung für PsA erlangt und kommt dann zur Anwendung, wenn die arthritische Komponente stark dominiert, da seine Wirkung auf Hautplaques signifikant zu den zuvor genannten Präparaten abfällt.

All den genannten Biologika ist gemein, dass sie parenteral, bevorzugt subkutan, verabreicht werden. Es muss auch erwähnt werden, dass – auch bei den im Anschluss genannten Therapieoptionen – eine Verbesserung des Hautbefalls leider nicht automatisch eine Reduktion der Gelenksbeschwerden bedeutet – und vice versa. Diese Eigenheit bleibt ein Prüfstein in der Behandlung der PsA.

Eine der neuesten Optionen in der Behandlung sind die sogenannten „targeted – synthetic (ts) DMARDs“ die oral verfügbar sind und mit einigen Besonderheiten aufwarten. Seit längerem in Verwendung ist der Phosphodiesterasehemmer Apremilast, der seine Stärken insbesondere bei milden, oligoarthritischen Krankheitsverläufen entfaltet. Weitere interessante Eigenschaften sind sein gutes Sicherheitsprofil und das geringe Wechselwirkungspotential.

In aller Munde sind Januskinasehemmer (JAKi), die sich in der Behandlung der RA schon seit längerem großer Beliebtheit er-

freuen. Zwei der weltweit fünf Substanzen (davon vier in Europa erhältlich) sind auch für die PsA zugelassen. Tofacitinib ist ein unselektiver JAKi der ersten Generation der zweimal täglich eingenommen wird. Weiters verfügbar ist der JAK1-selektive Hemmer Upadacitinib mit einer einmaligen Einnahme/Tag. Beiden Substanzen ist das oft verblüffend rasche Therapieansprechen, insbesondere für das allgemeine Schmerzempfinden, gemein. Die fehlende Notwendigkeit von Spritzen ist ein weiterer potenzieller Vorteil, sowie die kurze Halbwertszeit, sollte ein rascher Therapieausstieg vonnöten sein.

Leider haben sich zu den bekannten, potenziellen Nebenwirkungen, wie TVT und Herpes Zoster-Reaktivierung, inzwischen auch Sicherheitsbedenken hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse sowie einer höheren Malignominzidenz im Vergleich zum TNF-Blocker Adalimumab gesellt. Diese resultieren aus einer Vergleichsstudie beider Substanzen („ORAL-SURVEILLANCE“) weshalb eine Warnung der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA, und zwar gleich übergreifend auf alle Vertreter der JAKi, ausgesprochen wurde. Es bleibt anzumerken, dass aufgrund gravierender Unterschiede innerhalb der einzelnen Vertreter dieser Substanzklasse – z.B. was JAK-Selektivität und Pharmakokinetik betrifft – die aktuellen Sicherheitswarnungen von zahlreichen Experten kritisch diskutiert werden. Die Situation bezüglich Sicherheit der JAKi lässt ein abschließendes Urteil im Moment nicht zu. Es bleibt aber zu hoffen, dass wachsende Signale für ein zufriedenstellendes Sicherheitsprofil bei mehreren JAKi verhindern, dass eine solch potente Therapiekategorie in ihrer Gesamtheit langfristigen Schaden nimmt.

### Zusammenfassung und Zukunftsausblick

Die heterogene Ausprägung einer PsA, die zu berücksichtigenden Co-Morbiditäten und die inzwischen mannigfaltigen Therapieoptionen stellen nach wie vor große Herausforderungen an den behandelnden Arzt dar. Ungeachtet dessen sind durch ständig steigende Behandlungsoptionen Therapieerfolge möglich, die noch vor wenigen Jahren undenkbar erschienen. Die Zukunftsrichtung zielt daher neben früherer Diagnosestellung und präziserem Monitoring vorsichtig in eine vielleicht sogar mögliche Prophylaxe, wenn man der Theorie folgt, dass durch eine vollständige Remission der Hautaffektionen ein Gelenksübergreifen verhindert werden kann. In jedem Fall ist die schlichte Reduktion von Gelenkschwellungen im modernen Management der Erkrankung nicht mehr ausreichend und der PsA Patient in seiner Gesamtheit, mit subjektiver Krankheitslast, chronischem Schmerz und anhaltender Müdigkeit, muss die Richtschnur sein, an dem wir die Definition einer vollständigen Remission ausrichten. ←

*Literatur bei den Verfassern*

**OA Dr. Gregor Holak, Dr. David Reinhart-Mikocki**  
5. medizinische Abteilung mit Rheumatologie, Stoffwechselerkrankungen und Akutgeriatrie, Klinik Ottakring, Wien



Abb. 1: Daktylitis und entzündete Nagelpsoriasis bei PsA.

# Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome

## ÜBERSCHIESSENDE IMMUNREAKTION

Wann an PIMS/MIS-C gedacht werden sollte, welche Therapie notwendig ist und was im Langzeitverlauf beachtet werden muss, beleuchtet

Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Volker Strenger von der Klinischen Abteilung für allgemeine Pädiatrie der Medizinischen Universität Graz im Gespräch mit Sophie Fessler.

### Wie wird PIMS bzw. MIS-C definiert?

PIMS-TS steht für Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection, MIS-C für Multisystem Inflammatory Syndrome in children. Die beiden unterscheiden sich zwar etwas in ihrer Definition, im Endeffekt sind es zwei unterschiedliche Namen für das Hyperinflammationssyndrom nach einer Infektion mit SARS-CoV-2.

**Wie viele Kinder sind in Österreich an PIMS erkrankt?** In Österreich sind bis März 2022 rund 220 Kinder an PIMS erkrankt. Anfangs, vor der Deltawelle, erkrankte etwa ein Kind von 1,000 infizierten Kindern und Jugendlichen an PIMS, in den letzten Monaten war es ein Kind pro ca. 4,000 infizierten Kindern und Jugendlichen. Adipositas ist als Risikofaktor für PIMS beschrieben.

**Was zeichnet PIMS aus?** PIMS tritt bei Kindern und Jugendlichen meist ca. 3 bis 6 Wochen nach einer SARS-CoV-2 Infektion auf. Das Auftreten von PIMS hängt nicht mit der Schwere der ursprünglichen Infektion zusammen, die Infektion kann auch unbemerkt verlaufen sein – gerade in Zeiten hoher Inzidenz muss immer damit gerechnet werden, dass ein Kind Kontakt gehabt haben und sich infiziert haben kann. Die Kinder sind schwer krank, haben hohes Fieber und erhöhte Entzündungs-



© Manija Kamizaj

*Es ist wichtig, früh an PIMS zu denken und das Kind an eine Kinderabteilung zuzuwenden, wo es weiter abgeklärt werden kann.*

marker, das klinische Bild entspricht dem einer schweren bakteriellen Infektion ohne klaren Fokus. Definitionsgemäß sind im Vollbild mehrere Organsysteme betroffen: typisch, aber nicht obligat sind Lymphadenopathie, Konjunktivitis und Ausschlag, häufig zeigen sich auch gastrointestinale Symptome als Zeichen der Serositis – oft eher mit abdominellen Schmerzen als mit enterischen Symptomen. Weiters kann es zu einer myocardialen, renalen und pulmonalen Beteiligung kommen und zum Auftreten von Koronararterien-Aneurysmen. Im Labor zeigt sich neben der

Inflammation auch typischerweise eine Gerinnungsaktivierung als Zeichen der Vaskulitis. All das sind natürlich Faktoren, die sich auch bei einer schweren, bakteriellen Infektion zeigen können. Definitionsgemäß sollten andere Ursache wie z.B. aktuelle Infektionen ausgeschlossen werden.

### Wann sollte man an PIMS denken?

An PIMS sollte man denken, wenn ein Kind oder Jugendlicher hohes Fieber und einen deutlich reduzierten Allgemeinzustand hat und wenn es im Labor aussieht wie eine bakterielle Infektion – mit erhöhtem CRP, PCT, Ferritin, Leukozytose – aber kein bakterieller Fokus gefunden werden kann oder sich die vermeintliche bakterielle Infektion nach adäquater Antibiotika-Gabe nicht bessert. Typische Symptome wie Konjunktivitis, Bauchschmerzen, Ausschlag und Lymphadenopathie passen dazu, müssen aber nicht zwingend auftreten.

### Wie wird PIMS diagnostiziert?

Das Problem ist, dass Bakteriämie und Sepsis die gleichen Symptome, Laborbild und Gerinnungsaktivierung auslösen können. Die Diagnose PIMS kann man also eigentlich nur stellen, wenn nichts anderes gefunden wird. Deswegen müssen eine bakterielle Sepsis, aber auch Toxic Shock Syndrom durch Streptokokken oder Staphylokokken, sowie Makrophagen-Aktivierungssyndrom aus-

geschlossen werden, was im Einzelfall nicht immer einfach ist. Auch ein klassisches Kawasaki-Syndrom präsentiert sich sehr ähnlich. Die Diagnose ist also eine Zusammenschau aus klinischen und laborchemischen Parametern und dem Ausschluss von Differentialdiagnosen. Es ist wichtig, früh an PIMS zu denken und bei Verdacht das Kind an eine Kinderabteilung zuzuweisen, wo es weiter abgeklärt und gegebenenfalls therapiert wird.

**Wie wird PIMS therapiert?** PIMS wird mit Immunmodulation bzw. Immunsuppression therapiert, die Kinder erhalten primär intravenöse Immunglobuline und Glukokortikoide sowie eine Antikoagulation. Wenn die Kinder nicht ausreichend auf diese Therapie ansprechen, kann mittels Biologika-Therapie eine IL-1-Blockade oder IL-6-Blockade durchgeführt werden. Teilweise benötigen die Kinder auch eine intensivmedizinische Betreuung mit Organ-Ersatzverfahren.

**Wie verläuft die Erkrankung?** Oft sehen wir ein sehr schnelles Ansprechen auf die Infusion von Immunglobulinen, was die Diagnose gewissermaßen auch bestätigt. Manche Kinder erkranken so schwer, dass sie eine Kreislaufunterstützung und Organersatzverfahren benötigen, sie müssen oft auch über mehrere Tage mit immunmodulierenden Substanzen behandelt werden. Das Outcome ist in der Regel gut, mögliche Komplikationen sind Koronararterien-Aneurysmen und thromboembolische Geschehen.

**Müssen Langzeitfolgen befürchtet werden?** Etwa ein Drittel der Kinder hat Koronararterien-Aneurysmen. Diese Aneurysmen können im Laufe des Lebens Probleme bereiten. Die Kinder nach PIMS bleiben in Betreuung und Kinder mit Herzbeteiligung sollten regelmäßig einer Echocardiografie unterzogen werden. Bei Kindern, die keine Koronarerweiterung aufweisen, wurden in der Nachbetreuung bisher keine Spätfolgen

bemerkt – allerdings kennen wir diese Erkrankung erst seit zwei Jahren. Bis auf die koronaren Probleme wurden also bisher keine Spätkomplikationen bemerkt.

**Haben Kinder, die bereits einmal an PIMS erkrankten, bei einer erneuten SARS-CoV-2 Infektion ein erhöhtes PIMS-Risiko?** Nein, die Gefahr, dass ein Kind bei einer neuerlichen Infektion wieder erkrankt, scheint bisher nicht erhöht.

**Beeinflusst die Impfung das Risiko, an PIMS zu erkranken?** Mehrere Studien zeigen, dass die Impfung vor der Entwicklung eines PIMS schützt. Einerseits weil die Kinder weniger oft an COVID erkranken, andererseits weil sie im Falle einer Infektion auch weniger häufig ein PIMS entwickeln. Studien zeigen auch, dass PIMS offensichtlich durch die Impfung nicht ausgelöst werden kann. ←

# Neuigkeiten bei der axialen Spondyloarthritis

## PATHOPHYSIOLOGIE, DIAGNOSTIK & THERAPIE

Erkenntnisse der letzten Jahre führten dazu, dass heute nur mehr von einer axialen Spondyloarthritis gesprochen und nicht mehr zwischen radiographischer und nicht-radiographischer Form der Erkrankung differenziert wird.

**D**ie axiale Spondyloarthritis (axSpA) ist eine immunmedierte, entzündlich-rheumatische Erkrankung aus der Gruppe der Spondyloarthritiden, die sich vorwiegend am Achsenskelett manifestiert. Pathophysiologisches Kennzeichen der Spondyloarthritiden sind Enthesitiden, also Entzündungen von Sehnen- oder Bandansätzen am Knochen mit einer histologisch vierschichtigen Struktur, wobei Enthesitiden an der Ferse typisch für eine axiale SpA sind. Nur bei weniger als zehn Prozent der Patienten mit axialer SpA sind zu Krankheitsbeginn Daktylitiden, eine Uveitis, eine Psoriasis oder eine chronisch entzündliche Darmerkrankung zu finden. Klinisch findet man im Frühstadium der Erkrankung bei drei Viertel der Patienten gluteal oder thorakolumbal lokalisierte entzündliche Rückenschmerzen und bei bis zu 40 Prozent der Patienten Enthesitiden und periphere Arthritiden bevorzugt an den unteren Extremitäten.

Die axiale SpA führt in den frühen Krankheitsstadien zu entzündlich bedingten, reversiblen funktionellen Einschränkungen, die bei fortschreitender Entzündung jedoch bei mehr als einem Drittel der Patienten in irreversiblen knöchernen Ankylosierungen münden. Die Unterteilung der axialen SpA in eine nicht-radiographische (im Nativ-Röntgen nicht sichtbare) und radiographische (im Röntgen sichtbare) Form wird in der Zwischenzeit nicht mehr empfohlen, da die Interpretation des Röntgens der Sakroiliakalgelenke (SIGs) hinsichtlich chronisch entzündlicher Veränderungen oft schwierig ist und bei alleinigen knöchernen Veränderungen an der Wirbelsäule definitionsgemäß keine radiographische Form vorliegen würde.

### Neuigkeiten in der Prävalenz der axialen SpA

Seitdem es möglich ist, die axiale SpA auch ohne das Vorliegen von radiographischen Veränderungen im Röntgen zu diagnostizieren, hat sich die Prävalenz der axialen SpA verändert und beträgt in Abhängigkeit von der Häufigkeit des HLA-B27-Gens

in der Bevölkerung in Europa nun etwa 0,4 Prozent. Auch die Häufigkeitsverteilung der axialen SpA zwischen den Geschlechtern hat sich verschoben und beträgt nur mehr 3:1 zwischen Männern und Frauen.

### Neuigkeiten in der Pathophysiologie der axialen SpA

Vor Jahrzehnten durchgeführte Zwillingsstudien belegen, dass die axiale SpA bis zu 90 Prozent genetisch determiniert ist. Neben mehreren Subtypen von HLA-B27 tragen auch Mutationen im Endoplasmatischen Retikulum Aminopeptidase (ERAP)-Gen und im Gen für den Interleukin-23 Rezeptor zur genetischen Disposition für die Erkrankung bei.

Auf Basis dieser Kenntnisse wurden drei Hypothesen zur Entstehung der axialen SpA entwickelt. Nach der arthritogenen Peptid-Theorie führt die Präsentation von bisher unbekanntem Antigenen durch HLA-B27 zu einer durch CD8<sup>+</sup>-Lymphozyten mediierten kreuzreagierenden Immunantwort mit nachfolgender Gewebsinflammation. Nach der HLA-B27-Dimerisationshypothese wird an der Zelloberfläche exprimiertes dimeres HLA-B27 von „killer-cell-immunglobulin-like“- oder „leukocyte-immunglobulin-like“-Rezeptoren erkannt, die zur Aktivierung von CD8<sup>+</sup> Lymphozyten und Killerzellen führen. Nach der „HLA-B27 misfolding“ Hypothese akkumuliert möglicherweise durch eine Fehlfunktion von ERAP im endoplasmatischen Retikulum fehlgefaltetes HLA-B27 zur Stimulation von proinflammatorischen Zytokinen, insbesondere von Interleukin (IL)-23.

Eine zentrale Rolle von IL-23 in der Entstehung der axialen SpA wurde neuerdings jedoch in Zweifel gezogen, da sich die Hemmung der Aktivität von IL-23 bei Patienten mit axialer SpA als nicht wirksam herausstellte. Nachdem in der Pathophysiologie der genetisch verwandten Erkrankungen Psoriasis und Psoriasisarthritis eine zentrale Rolle der IL-17/IL-23 Achse herausgearbeitet worden war und im Tiermodell die Aktivierung von IL-

23 zur Entstehung einer Enthesitis führte, deutet die fehlende klinische Wirksamkeit von IL-23 Hemmern bei axialer SpA auf pathophysiologische Unterschiede bei den verschiedenen SpAs hin.

## Neuigkeiten in der Diagnostik der axialen SpA

Die Diagnosestellung einer axialen SpA bleibt weiterhin eine ärztliche Kunst, da sie nur aufgrund von typischen klinischen, bildgebenden und laborchemischen Befunden sowie unter Berücksichtigung von Differenzialdiagnosen gestellt werden kann.

Kardinalsymptom der axialen SpA ist der entzündliche Rückenschmerz, der bei etwa 80 Prozent der Patienten mit axialer SpA zu finden ist (Tab. 1). Wenn junge Menschen über einen bevorzugt in der zweiten Nachthälfte auftretenden, zum Erwachen führenden Wirbelsäulen- oder Gesäßschmerz berichten, der sich langsam über mehr als drei Monate entwickelt, die Patienten aus dem Bett treibt und sich bei Bewegung – nicht aber in Ruhe – bessert, liegt ein entzündlicher Rückenschmerz vor. Allerdings besteht bei Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz nur in etwa 30 Prozent der Fälle eine axiale SpA. Der MRT-Befund an den Sakroiliakgelenken ist ein entscheidender Faktor bei der Diagnose einer axialen SpA. Der Nachweis von Erosionen und an den Gelenkspalt angrenzende Fettmarksläsionen deutet zusammen mit den Zeichen eines typischen Knochenmarködems mit einer Spezifität von über 95 Prozent auf die Diagnose einer axialen SpA hin (Abb. 1). Für die Diagnose einer axialen SpA sollten neben fett-supprimierten T2-gewichteten Sequenzen auch T1-gewichtete Sequenzen in semikoronarer Schnittführung angefertigt werden, um zusätzlich Erosionen und typische Fettmarksläsionen zu detektieren. Es ist ganz besonders darauf zu achten, dass nur für eine axiale SpA typische Knochenmarksödeme, die gelenksnah gelegen sind, eine hohe Intensität und einen Durchmesser von mindestens 1cm aufweisen und möglichst multilokulär vorhanden sind, eine hohe Spezifität aufweisen.

Das HLA-B27-Gen hat nur bei Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz diagnostische Bedeutung. Der Nachweis von Antikörpern gegen CD74 scheint nur dann von diagnostischer Bedeutung zu sein, wenn HLA-27 nicht nachweisbar ist. CD74 ist eine an Zelloberflächen exprimierte  $\gamma$ -Kette, die bei der Formation und dem Transport von MHC-Antigenen der Klasse II eine Rolle spielt.

## Neuigkeiten in der Therapie der axialen SpA

Sowohl die Europäische als auch die Amerikanische Gesellschaft für Rheumatologie haben Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit axialer SpA veröffentlicht. Beide Gesellschaften betonen die Bedeutung sowohl von nicht-medikamentösen als auch medikamentösen Maßnahmen zur Behandlung der axialen SpA.

Patienten mit axialer SpA sollten – falls vorhanden – das Rauchen einstellen. Studien belegen mit hoher Verlässlichkeit, dass Raucher ein höheres Risiko für eine fortschreitende Ankylosierung haben als Nichtraucher und dass Rauchen den Gesundheitszustand von Patienten mit axialer SpA reduziert.

Unabhängig von der Krankheitsaktivität sollen Patienten mit axialer SpA dazu angehalten werden, eine gezielte Bewegungstherapie in Form der so genannten „Bechterew-Gymnastik“ durchzuführen. Mehrere Studien konnten zeigen, dass ein standardisiertes Bewegungsprogramm einen messbaren positiven Effekt auf die Krankheitsaktivität, die körperliche Funktion und auf die Schmerzempfindung hat.

## Nicht-steroidale Antirheumatika

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sind in allen Stadien der axialen SpA die medikamentöse Therapie der ersten Wahl. NSAR hemmen die Produktion von Prostaglandinen, insbesondere von Prostaglandin E<sub>2</sub>, die bei axialer SpA eine wichtige Rolle im inflammatorischen Prozess und in der Osteoproliferation spielen. NSAR reduzieren bereits innerhalb von zwei Wochen sehr wirksam den entzündlichen Rückenschmerz und die Steifigkeit, wobei die Wirksamkeit bis 24 Wochen noch weiter zunimmt. Obwohl es auch Hinweise auf eine Reduktion der fortschreitenden Verknöcherungen durch eine kontinuierliche Einnahme von NSAR gibt, ist die Datenlage diesbezüglich noch nicht eindeutig.

## Biologika

Führen NSAR zu einer nicht ausreichenden Suppression der Krankheitsaktivität der axialen SpA oder liegen auf eine Lokalthherapie refraktäre Enthesitiden vor, besteht die Indikation zur Therapie mit Biologika. Mit Ausnahme von Infliximab sind alle übrigen TNF-Inhibitoren und auch die Interleukin(IL)-17 Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab sowohl für die Therapie der nicht-radiographischen als auch der radiographischen axialen SpA zugelassen. In Abhängigkeit von möglichen extraskeletalen Manifestationen und Komorbiditäten kann eine Substanz aus den zwei Biologikagruppen gewählt werden, da die Ansprechraten auf die Therapie in beiden Gruppen ähnlich sind. Wird durch die Therapie mit Biologika eine Krankheitsremission der axialen SpA erzielt, ist eine Intervallverlängerung der Biologikagaben möglich; ein Absetzen der Therapie sollte wegen der sehr hohen Relaps-Rate jedoch nicht erfolgen.

Zur Therapie der radiographischen axialen SpA steht seit 2021 auch der Kinaseinhibitor Upadacitinib als neue Substanzklasse zur Verfügung. Upadacitinib hat eine hohe Selektivität für die Januskinase (JAK)1 und führte in einer Dosis von 15mg täglich in einer Phase III Studie zu einer signifikanten klinischen und radiologischen Besserung der Krankheitsaktivität, die auch über ein Jahr anhält. →

Studien zur klinischen und radiologisch dokumentierten Wirksamkeit von Filgotinib, einem weiteren selektiven JAK1 Inhibitor, sowie zu Bimekizumab, einem Hemmer von IL-17 A und F, liegen ebenfalls vor. Sollten die jeweiligen Phase III Studien die Wirksamkeit bestätigen, stehen in Zukunft weitere Substanzen zur Behandlung der axialen SpA zur Verfügung.

### Neuigkeiten im Monitoring der axialen SpA

Zur Dokumentation der Krankheitsaktivität der axialen SpA hat sich in den letzten Jahren der zusammengesetzte „Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score“ (ASDAS) durchgesetzt, weil er gut zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung differenziert. Der ASDAS definiert mit einem Wert  $\leq 1,3$  die Krankheitsremission und die Höhe des ASDAS korreliert mit der radiologischen Progression der Erkrankung.

Bereits 2014 wurde das „treat to target (T2T)“-Konzept auch für die Behandlungsführung bei axialer SpA vorgeschlagen. T2T bedeutet, die Behandlung eines Patienten so lange anzupassen, bis das zwischen Arzt und Patienten festgelegte Behandlungsziel erreicht wird. Das Behandlungsziel beinhaltet üblicherweise das Erreichen einer Krankheitsremission sowie

die Erhaltung der Funktionsfähigkeit und die Partizipation im Alltagsleben.

### Zusammenfassung

Erkenntnisse der letzten Jahre haben dazu geführt, dass wir heute nur mehr von einer axialen Spondyloarthritis sprechen und nicht mehr zwischen einer nicht-radiographischen und radiographischen Form der Erkrankung differenzieren. Durch verbesserte diagnostische Methoden in der Bildgebung haben sich die Prävalenz der Patienten mit axialer Spondyloarthritis und der Anteil der erkrankten Frauen erhöht.

Die Entdeckung der IL-23/IL-17-Achse in der Pathophysiologie der Erkrankung hat zu einem besseren Verständnis und zu neuen therapeutischen Möglichkeiten geführt. Erkenntnisse über den Stellenwert des entzündlichen Rückenschmerzes und über die Wertigkeit von MR-tomographischen Befunden tragen hoffentlich zu einer früheren und exakteren Diagnostik der axialen Spondyloarthritis bei. Neben nicht-steroidalen Antirheumatika und Biologika stehen heute auch Janus-Kinase-Inhibitoren zur Behandlung der axialen Spondyloarthritis zur Verfügung. Die erweiterten Therapieoptionen und das Krankheitsmonitoring unter Einbeziehung des ASDAS mit dem Ziel eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität anzustreben, sollte zu einer deutlichen Abnahme der sichtbaren Spätfolgen bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis führen. ←

*Literatur bei den Verfassern*

**Priv. Doz. Dr. Josef Hermann, Dr. Philipp Bosch**  
Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

#### Kriterien für den entzündlichen Rückenschmerz

- Alter bei Beginn <40 Jahre
- Schleichender Beginn
- Besserung bei Bewegung
- Keine Besserung in Ruhe
- Nachtschmerz (mit Besserung erst durch Aufstehen)

#### Bei $\geq 4/5$ vorhandenen Kriterien:

77% Sensitivität und 92% Spezifität für das Vorliegen einer axialen Spondyloarthritis

Modifiziert von *Ann Rheum Dis* 2009; 68:784–788.  
doi:10.1136/ard.2008.101501

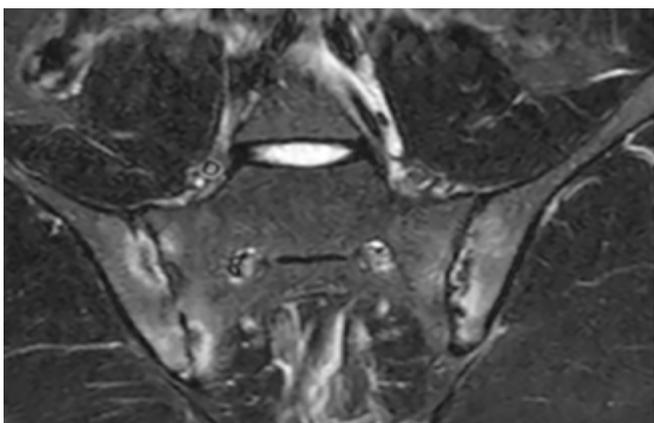


Abb. 1: MRT der Sakroiliakalgelenke in einer STIR-Sequenz. Dorsal gelegene Schicht in koronarer Ebene, die nicht den internationalen Empfehlungen entspricht. Gefordert wird eine semikoronare Schnittebene. Sichtbar sind mehrere, gelenknah im Bereich des Sakrums und des Ileums gelegene, deutlich hyperintense Areale sowie Erosionen als Hinweis auf eine akute Sakroiliitis.

# Rheumatoide Arthritis

## ZAHLREICHE KOMORBIDITÄTEN

Die rheumatoide Arthritis ist eine Autoimmunerkrankung mit systemischer Beteiligung, die eine rasche, adäquate und individualisierte Therapie zur Verhinderung schwerer Langzeitschäden benötigt. Für das optimale Management aller Komorbiditäten ist eine interdisziplinäre Versorgung entscheidend.

**R**heumatoide Arthritis (RA) ist eine autoimmune, inflammatorische Erkrankung der Gelenke, welche bei fehlender Behandlung zu einer irreversiblen Gelenksdestruktion bis hin zur Invaliderität der Patienten führen kann. Neben der Gelenksmanifestation kann es bei unkontrollierter Krankheitsaktivität zu gehäuftem Auftreten von Komorbiditäten kommen, wie etwa einem erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, einer Osteoporose oder auch bestimmten Tumorerkrankungen wie Lymphomen. Zum Zeitpunkt der Diagnose präsentieren sich die Patienten meist mit symmetrisch auftretenden, schmerzhaften und synovitisches geschwollenen Gelenken, wobei häufig die kleinen Hand- und Fußgelenke betroffen sind. Diese Erkrankung betrifft im Schnitt mehr Frauen als Männer und tritt mit einer Häufigkeit von ca. 0,5 Prozent in den Industrieländern der nördlichen Hemisphäre auf.

### Pathophysiologie und die Bedeutung von Risikopatienten

Die Entstehung der Rheumatoiden Arthritis ist multifaktoriell und durch das Zusammenspiel genetischer, immunologischer und Umweltfaktoren geprägt. Besonders Veränderungen in den MHC-II Genen, und im Speziellen der HLA-Allele (humane Leukozyten Antigene) sind als mögliche Auslöser identifiziert worden.

Die genauen Ursachen der Krankheitsmanifestation sind noch unbekannt, jedoch wurden Risikofaktoren wie das Mikrobiom mukosaler Oberflächen, Parodontitis und Zigarettenrauch identifiziert. Zelltypen des angeborenen und des erworbenen Immunsystems sowie zusätzliche Faktoren wie Autoantikörper, Zytokine, Wachstumsfaktoren, Matrix Metalloproteinasen oder Chemokine tragen zur systemischen und lokalen Entzündungsreaktion bei.

Durch sogenannte Antigenpräsentierende Zellen, wie etwa den dendritischen Zellen, kommt es zu einer vermehrten Aktivierung von T-Zellen, welche wiederum B-Zellen bei der Antikörperproduktion unterstützen. Zu den wichtigsten Antikörpern (AK) zählen der Rheumafaktor (RF), ein Immunglobulin, welches an die Fc-Region des IgG Moleküls bindet, oder Antikörper gegen zyklische, citrullinierte Peptide (CCP-AK oder ACPA). Personen bei denen AK vorliegen aber noch keine RA diagnostiziert wurde, stellen sogenannte Risikopatienten dar. Ein engmaschiges klinisches Monitoring ist bei diesen Personen sinnvoll zur frühzeitigen Erkennung einer Gelenkentzündung und somit Manifestation der Erkrankung. Derzeitige laufende Studien untersuchen die Möglichkeit bei diesen Risikopatienten durch eine frühes therapeutisches Eingreifen die Manifestation der Erkrankung zu verhindern. Die Ergebnisse dieser Studien liegen aber zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor.

## Diagnose

In Patienten mit einer Früharthritis, fehlenden Antikörpern oder radiologischen Veränderungen kann die Diagnostik oftmals schwierig sein beziehungsweise ist eine Abgrenzung von anderen seronegativen Formen der Arthritis erschwert. Für eine Diagnostik ist neben der physikalischen Krankenuntersuchung und der Anamnese die Bestimmung von Laborparametern erforderlich. Hierbei ist die Erfassung von Entzündungsparametern wie C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkung (BSG) und die AK Bestimmung (Rheumafaktor oder CCP-AK) erforderlich. Beide AK-Bestimmungen sind hierbei informativ, da das Vorliegen eines positiven Befundes die diagnostische Sensitivität erhöht. Nichtsdestotrotz muss berücksichtigt werden, dass bis zu 50 Prozent der Patienten keine Antikörper entwickeln. Während eine Verlaufsbestimmung von Entzündungsparametern zur Einschätzung der Krankheitsaktivität sinnvoll ist, gibt es derzeit keine Evidenz, dass eine serielle Abnahme von Antikörpern zur Prognosebestimmung notwendig ist. Zum Ausschluss von anderen Differentialdiagnosen wie etwa dem Systemischen Lupus Erythematoses ist die zusätzliche Bestimmung von Antinukleären Antikörpern (ANA) sinnvoll.

Obwohl derzeit keine Diagnosekriterien vorliegen, bieten die Klassifikationskriterien der ACR/EULAR aus dem Jahr 2020 eine Hilfestellung, welche primär für die Durchführung von epidemiologischen und klinischen Studien etabliert wurde (Tab.1). Diese beinhalten Lokalisation der Gelenksschwellungen, Anzahl der betroffenen Gelenke, Vorhandensein einer systemischen Entzündungsreaktion im Labor (CRP-Erhöhung), positiver Rheumafaktor oder CCP-AK, sowie Dauer der Beschwerden. Eine frühe Diagnose und Therapie in den ersten Monaten nach Beginn der Symptome ist essentiell für die Prävention von dauerhaften Schädigungen der Gelenke.

## Bedeutung der Bildgebung

Weiters können bildgebende Verfahren die Diagnose und Beurteilung der Krankheitsaktivität unterstützen. Als niederschwellig verfügbare, nicht invasive Methode ist hier besonders der Ultraschall der Gelenke zu nennen, welcher mit hoher Sensitivität minimale Gelenkentzündung detektieren kann. Das MRT zeichnet sich ebenso durch hohe Sensitivität aus, besonders auch zur Beurteilung der periartikulären Strukturen oder Knochenmarködeme. Röntgenaufnahmen sind jedoch weiterhin der derzeitige Standard zur Diagnose und Verlaufskontrolle beispielsweise von Gelenkserosionen. Experimentell gibt es neue Ansätze der Immunszintigraphie, bei welcher Tc99m-markierte TNF-Inhibitoren verabreicht werden, welche sich an Gelenken mit hoher Entzündungsaktivität sammeln und dadurch in der SPECT sichtbar gemacht werden.

## Organmanifestationen und Komorbiditäten

Die Rheumatoide Arthritis kann nicht nur die Gelenke betreffen, sondern kann sich als Systemerkrankung auch in anderen Organen wie etwa der Lunge, Gefäßen, Haut oder dem kardiovaskulären System manifestieren.

Eine essenzielle Organmanifestation ist beispielsweise die interstitielle Lungenbeteiligung im Rahmen der RA. Diese interstitielle Pneumonitis ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko vergesellschaftet. Diagnostisch/radiographisch ist eine „High-Resolution“ CT des Thorax (mit Biopsie) der Goldstandard und zeigt initial beidseitige, basale alveoläre Infiltrate, welche sich mit zunehmender Krankheitsdauer zu einem retikulo-nodulären Muster verdichten.

Eine Rheumatoide Arthritis ist ein unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit. Dieses Risiko entsteht insbesondere durch eine inadäquat eingestellte RA mit chronischer, unkontrollierter Entzündungsreaktion. Aus diesem Grund sollte daher bei Patienten mit RA neben der Therapie der Grunderkrankung die aggressive Reduktion der Risikofaktoren für arteriosklerotische, koronare Herzerkrankung empfohlen werden, wie Nikotinkarenz, Senkung erhöhter Lipidwerte, Gewichtsreduktion, moderate Bewegung und Blutdruckeinstellung.

Eine Langzeittherapie mit höher dosierten Glukokortikoiden ist zu vermeiden, da es bei den Patienten zur Blutzuckerentgleisung bei Diabetes, Aggravation einer arteriellen Hypertonie, Osteoporose, Gewichtszunahme oder einem Cushing Syndrom kommen kann.

Auch die aufgrund von Gelenkschmerzen häufig eingenommenen Schmerzmittel (nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) können bei langfristiger Einnahme zu Schädigungen der Nieren und Erhöhung des kardiovaskulären Risikos führen, weshalb die suffiziente Therapieeinstellung und damit der geringere Bedarf an analgetischer Therapie von entscheidender Bedeutung sind. Zusammenfassend wird die Bedeutung der Komorbiditäten in den letzten Jahren zunehmend anerkannt und sollte in einem interdisziplinären Therapiekonzept berücksichtigt werden.

## Therapie

Ein genaueres Verständnis der Entzündungskaskade und der involvierten Zelltypen hat letztlich zu der Entwicklung neuer Therapieansätze geführt, welche die Behandlung der RA revolutioniert haben, wie etwa die Entwicklung von Antikörpern gegen pro-inflammatorische Zytokine, Hemmung der T-Zell Aktivierung, B-Zell Depletierung oder Hemmung von Signal-

# Rheumatoide Arthritis

transduktionswegen. Die Behandlungsstrategie sollte den Therapieempfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Rheumatologie (EULAR) folgen.

Sobald die Diagnose gestellt wird, sollte die Therapie durch ein geeignetes konventionelles Basistherapeutikum (conventional Disease-modifying antirheumatic drug; csDMARD) begonnen werden. Methotrexat ist als Erstlinientherapie bei neu diagnostizierter RA zugelassen. Alternativ könnten auch Leflunomid oder Sulfasalazin als konventionelle Basistherapien eingesetzt werden.

Sollten diese konventionellen DMARD Therapien nicht ausreichen, um eine Verbesserung der Krankheitsaktivität nach drei Monaten zu erreichen, oder Remission nach sechs Monaten, sollte an die Gabe von sogenannten Biologika Therapien (bDMARDs) gedacht werden.

Zu den Biologika zählen unter anderem Antikörper gegen pro-inflammatorische Zytokine, wie TNF-alpha Inhibitoren oder IL-6 Rezeptor Blocker sowie das Fusionsprotein Abatacept, welches die T-Zellaktivierung hemmt. Ebenso zu der Gruppe der Biologika zählt die B-Zell depletierende Therapie mit Rituximab. Eine neuere Substanzklasse (zielgerichtete, synthetische DMARDs (tsDMARDs)) sind die Janus-Kinase (JAK) Inhibitoren, welche in den JAK/STAT Signalweg eingreifen und so die Wirkung zahlreicher Zytokine gleichzeitig beeinflussen. Der Einsatz dieser kann nach Versagen einer csDMARD Therapie, beim Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren, überlegt werden. Auf Basis der rezentesten Behandlungsempfehlungen der EULAR (Smolen et al. 2022) sollten bei jeder Verordnung nur Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren und ohne Risikofaktoren für das Auftreten von venösen Thromboembolien eine Therapie mit JAK-Inhibitoren erhalten.

## COVID-19 und Rheumatoide Arthritis

Zahlreiche Studien innerhalb der letzten zwei Jahre haben einerseits den Effekt der Therapie auf das Impfansprechen einer COVID-19 Impfung, andererseits den Effekt der Therapie auf den Krankheitsverlauf in RA Patienten analysiert. Obwohl erwähnt werden muss, dass viele widersprüchliche Arbeiten publiziert wurden, wiesen Arbeiten daraufhin, dass eine hohe Krankheitsaktivität mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate beziehungsweise einem schweren Krankheitsverlauf assoziiert sind. Die jeweilige Therapie und Komorbiditäten stellen zusätzliche Risikofaktoren dar und müssen daher gesondert berücksichtigt werden. Innerhalb der verschiedenen Therapien konnte gezeigt werden, dass sich im Speziellen hoch dosierte Glukokortikoide, eine B-Zell depletierende Therapie mit Rituximab oder auch Inhibitoren des JAK-STAT Signalweges negativ auf den Krankheitsverlauf mit COVID-19 auswirken können. Bei den derzeit zugelassenen COVID-19 Impfstoffen konnten keine vermehrten Nebenwirkungen und insbesondere kein Hinweis auf einen Krankheitsschub bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) beobachtet werden. Daher ist eine Impfung aus derzeitiger Sicht anzuraten. Innerhalb der Therapien scheinen Patienten unter Rituximab Therapie

das schlechteste Impfansprechen aufzuweisen. Es wurden allerdings auch Daten publiziert, die zeigen konnten, dass es unter einer Therapie mit Methotrexat oder der Kombination mit TNF-Blockern (beispielsweise Adalimumab) und Abatacept zu einer geringeren Bildung von Impfantikörpern beziehungsweise auch zu einem schnelleren Abfall der AK kommen kann. Eine Messung des Impfansprechens und eine Drittpfung ist daher bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie zu empfehlen.

## Zusammenfassung

Die RA stellt eine bedeutende Systemerkrankung dar, welche einen interdisziplinären Therapieansatz unter Berücksichtigung der Komorbiditäten bedarf. Eine frühzeitige Diagnostik, Therapie und dementsprechende Kontrolle der Krankheitsaktivität sind essentiell um Spätschäden zu verhindern. Bei dem Vorhandensein einer Vielzahl von therapeutischen Ansätzen sollte, auch in Anbetracht potentieller Nebenwirkungen, eine personalisierte Therapie gewählt werden.

### Literatur bei den Verfassern

**Dr. Elisabeth Simader,**  
**Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bonelli**  
*Innere Medizin III, Abteilung für Rheumatologie,*  
*Medizinische Universität Wien*

Tab. 1: ACR/EULAR Klassifikationskriterien 2020

Gelenksbeteiligung	Punkte
1 großes Gelenk	0
2-10 große Gelenke	1
1-3 kleine Gelenke +/- große Gelenke	3
> 10 Gelenke (mindestens 1 kleines)	5
Serologie	
Negativer RF, negative CCP-AK	0
Niedrig positiver RF oder niedrig positive CCP-AK	2
Hoch positiver RF oder hoch positive CCP-AK	3
Akutphaseparameter	
Negatives CRP und negative BSG	0
Erhöhtes CRP oder erhöhte BSG	1
Dauer der Symptome	
< 6 Wochen	0
≥ 6 Wochen	1
<b>≥ 6 Punkte: Diagnose RA</b>	



# RA und axSpA

## WAS SAGEN DIE NEUEN EULAR GUIDELINES?

Die Guidelines der European League Against Rheumatism (EULAR) fassen den Evidenzstand zur Diagnostik und Behandlung der verschiedenen rheumatischen Erkrankungen zusammen und geben auf dieser Basis klare Empfehlungen und Algorithmen zum Management dieser Erkrankungen im klinischen Alltag.

RENO BARTH

Updates der EULAR Guidelines werden meist vor der Publikation auf den Kongressen der EULAR präsentiert. In diesem Jahr waren unter anderem die rheumatoide Arthritis (RA) und die axiale Spondylarthritis (axSpA) an der Reihe. Mit verlässlicher Regelmäßigkeit überarbeitet die EULAR alle drei Jahre ihre Leitlinie zum Management der rheumatoiden Arthritis. In diesem Jahr war es wieder so weit und Univ.-Prof. Dr. Josef Smolen von der Medizin Universität Wien stellte im Rahmen des diesjährigen EULAR Kongresses das aktuelle Update der EULAR Recommendations on the management of Rheumatoid Arthritis vor. Man habe für das Update der zuletzt 2019 an den aktuellen Evidenzstand angepassten Leitlinie<sup>1</sup> eine Reihe von Fragen gestellt und versucht zu beantworten, so Smolen. Welche neuen Medikamente wurden in den letzten Jahren zugelassen oder haben die Phase drei erfolgreich abgeschlossen? Welche neuen Informationen haben sich aus strategischen Studien oder aus der Perspektive der Patienten ergeben? Sind in Studien oder Registern neue Sicherheitssignale aufgetaucht? Gibt es heute bessere Evidenz für Empfehlungen, die 2019 mit niedrigem Evidenzgrad gegeben wurden? Gibt es

neue Evidenz, die den Empfehlungen von 2019 widerspricht? Wobei Smolen hinzufügt, dass sich in den vergangenen Jahrzehnten nur sehr selten gegebene Empfehlungen im Nachhinein als falsch herausgestellt haben.

### Abgrenzung zur amerikanischen Leitlinie

Während die Overarching Principles sowie ein Großteil der Empfehlungen unverändert und zum Teil sogar mit stärkerer Evidenz aus dem Dokument von 2019 übernommen werden konnten, waren es zwei Empfehlungen, die das Leitlinienkomitee beschäftigten: zum einen jene, in der initialen Therapie einer neu diagnostizierten RA Methotrexat oder ein anderes synthetisches DMARD für kurze Zeit mit Glukokortikoiden zu kombinieren. Dieses Vorgehen kam in Diskussion, da die initiale Glukokortikoid-Therapie im vergangenen Jahr aus den amerikanischen Guidelines gestrichen wurde.<sup>2</sup> Ebenfalls strittig war die 2019 vorgenommene Gleichstellung von Biologika und der neuen Gruppe der targeted synthetical DMARDs. Im Konkreten der JAK-Inhibitoren, als Zweitlinientherapie nach dem Versagen von Methotrexat plus

Glukokortikoid, angesichts einer in diesem Jahr publizierten Arbeit, die ein erhöhtes kardiovaskuläres und Krebs-Risiko bei RA-Patienten unter Therapie mit dem JAK-Inhibitor Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren fand.<sup>3</sup>

In beiden Fällen entschied die Taskforce, die bestehenden Empfehlungen in modifizierter Form beizubehalten. Die Kritik an der neuen Guidance des American College of Rheumatology war unter anderem mit dem niedrigen Evidenzgrad hinter dieser Empfehlung, darüber hinaus aber auch mit der Sorge begründet, der Verzicht auf Glukokortikoide könnte zu einem überzogenen Einsatz teurer Biologika führen.

In der Folge wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt, die hinsichtlich eines kurzfristigen Einsatzes von Glukokortikoiden zur weitgehenden Entwarnung führte. Die Daten zeigen, dass die kumulative Dosis über das Risiko entscheidet und unter einer kumulativen Dosis von 1000 mg keine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos zu erwarten ist. Smolen betont in diesem Zusammenhang, dass der Schlüssel zur kumulativen Dosis die Therapiedauer ist. Verlängerte Steroid-Gabe ist daher zu vermeiden und dies müsse den Patienten auch kommuniziert werden. Hinsichtlich der Wirksamkeit verweist Smolen auf die Ergebnisse der NORD-STAR Studie, die die Nicht-Unterlegenheit der Kombination von Methotrexat plus Glukokortikoid im Vergleich zu verschiedenen Biologika zeigte.<sup>4</sup> Angesichts dieser Daten wurde die Empfehlung in der EULAR Leitlinie beibehalten, aber insofern modifiziert, als nun ein Ausschleichen und Absetzen des Steroids so früh wie möglich gefordert wird. Das Evidenz-Level für diese Empfehlung ist mit 9,3 sehr hoch.

### Vorsichtiger Umgang mit JAK-Inhibitoren wird empfohlen

Auch hinsichtlich der möglichen Risiken von JAK-Inhibitoren wurde eine umfangreiche, systematische Literatursuche durchgeführt, die mehr als 4.500 Publikationen berücksichtigte, von denen letztlich etwas über 80 verwertbare Sicherheitsdaten lieferten. Diese zeigten ein widersprüchliches Bild. In der zuvor erwähnten Studie ORAL SURVEILLANCE erwies sich Tofacitinib im Vergleich zu den TNF-Inhibitoren als nicht nicht-unterlegen, was die kardiovaskuläre Sicherheit und die Inzidenz von Malignomen angeht. Dieses Ergebnis steht jedoch im Widerspruch beispielsweise zu Daten aus dem Corona-RA Register der CorEvitas, die keinerlei Risikoerhöhungen erkennen lassen.<sup>5</sup>

In einer kontrovers geführten Diskussion entschied man sich schließlich, den Einsatz von JAK-Inhibitoren durch eine Art Warnhinweis zu beschränken. Diese können statt eines Biologikums in Erwägung gezogen werden, sofern eine Reihe von Risikofaktoren im Auge behalten wird. Diese Risikofaktoren sind unter anderem ein Alter über 65, Rauchen, andere kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie Risikofaktoren für Krebserkrankungen

oder Thrombosen. Empfehlungen 11 und 12 der alten Leitlinie, die sich mit dem Absetzen der DMARDs bei Patienten in Remission beschäftigen, wurden zu einer Empfehlung zusammengelegt, die besagt, dass bei Patienten, die sich nach Absetzen der Glukokortikoide in anhaltender Remission befinden, in Abstimmung mit dem Patienten eine Dosisreduktion der DMARDs angedacht werden kann. Smolen weist jedoch darauf hin, dass ein komplettes Absetzen nach wie vor nicht empfohlen werden kann. Der Algorithmus der EULAR Empfehlungen bleibt damit weitgehend unverändert.

### Angepasste Therapieempfehlungen für die axiale Spondyloarthritis

Zum ersten Mal seit 2016 wurde die EULAR Leitlinie zum Management der axialen Spondyloarthritis überarbeitet.<sup>6</sup> Dennoch sind auch bei dieser Leitlinie die fünf Overarching Principles unverändert geblieben, wie Prof. Dr. Sofia Ramiro von der Universität Leiden in den Niederlanden betont. Von den insgesamt 15 Empfehlungen blieben acht unverändert, drei wurden minimal editiert, zwei signifikant upgedatet und zwei neu formuliert. Ein signifikantes Update erfuhr die Empfehlung für die Behandlung von Patienten, die unter konventioneller Therapie hohe Krankheitsaktivität zeigen. Hier kann nun zwischen einem TNF-Inhibitor, einem IL17A-Inhibitor und einem JAK-Inhibitor gewählt werden, wobei betont wird, dass üblicherweise zunächst ein TNF-Inhibitor oder IL17A-Inhibitor zum Einsatz kommt. Das Ansprechen soll nach 12 Wochen evaluiert werden. Neu formuliert wurde die Empfehlung für einen TNF-Inhibitor bei extramuskuloskeletalen Manifestationen wie Uveitis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Kommt starke Hautpsoriasis hinzu, kann ein IL17A-Inhibitor gewählt werden. Eine neue Empfehlung fordert bei Nicht-Ansprechen auf die Therapie eine Re-Evaluation der Diagnose unter Einbeziehung möglicher Komorbiditäten. Gründlich überarbeitet wurde auch die Empfehlung zur Zweitlinien-Therapie. Versagt ein Biologikum oder JAK-Inhibitor soll ein anderes Biologikum (TNF-Inhibitor oder IL17A-Inhibitor) oder ein (anderer) JAK-Inhibitor zum Einsatz kommen. Bei gutem Ansprechen kann die Biologika-Therapie reduziert werden. Eine Empfehlung zur Dosis-Reduktion von JAK-Inhibitoren kann mangels entsprechender Evidenz nicht gegeben werden. Die beiden neuen Leitlinien sollen in Kürze publiziert werden.

1) Smolen JS et al. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):685-699. 2) Franke L et al. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Jul;73(7):924-939. 3) Ytterberg SR et al. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):316-326. 4) Hetland ML et al. *BMJ.* 2020 Dec 2;371:m4328. 5) Kremer JM et al. *ACR Open Rheumatol.* 2021 Mar;3(3):173-184. 6) Van der Heijde D et al. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):978-991.

Quelle: EULAR Recommendations Session im Rahmen des EULAR Kongresses am 1. Juni in Kopenhagen.

# Umwelt-Schadstoffe erhöhen Rheuma-Risiken

Die Zusammenhänge zwischen Umweltfaktoren und dem Risiko, eine rheumatische Erkrankung zu entwickeln, waren ein zentrales Thema des diesjährigen Kongresses der European League Against Rheumatism (EULAR).

RENO BARTH

In mehreren Präsentationen des Kongresses wurde auf die Zusammenhänge zwischen der Exposition gegenüber Umwelttoxinen und inflammatorischer Arthritis sowie weiteren rheumatischen und anderen Autoimmunerkrankungen hingewiesen. Als Hintergründe werden Schädigungen des Immunsystems auf molekularer Ebene vermutet. Zwischen diesen Noxen und dem Risiko, eine Autoimmunerkrankung zu entwickeln, besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung.

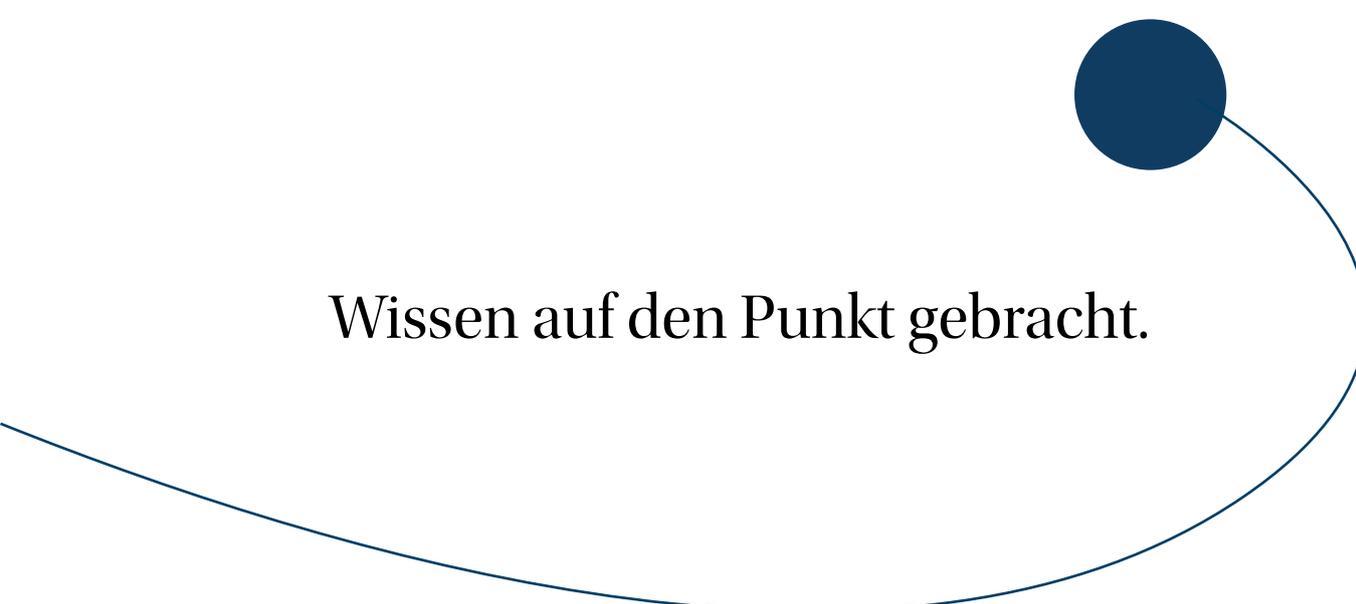
Vor allem Feinstaub wird mit Erkrankungen an rheumatoider Arthritis in Verbindung gebracht. Eine retrospektive Studie aus Italien mit mehr als 80.000 Teilnehmern zeigte eine positive Assoziation zwischen den an bestimmten Punkten gemessenen Feinstaubwerten und dem Risiko, eine Autoimmunerkrankung zu entwickeln.<sup>1</sup> Pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  Zunahme an Belastung mit Feinstaub PM 10 stieg für die dort lebenden Menschen das Risiko von Autoimmunerkrankungen um sieben Prozent. Eine Exposition gegenüber PM10 jenseits der  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$  führte zu einem Anstieg des Risikos von 12 Prozent. Feinstaub PM<sub>2,5</sub> dürfte noch toxischer sein und erhöhte ab einer Konzentration von  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  das Risiko um 13 Prozent. Die verschiedenen Typen von Feinstaub begünstigen unterschiedliche Erkrankungen. Belastungen mit PM10 waren mit einem erhöhten RA-Risiko aber nicht mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert. Im Gegensatz dazu erhöhte PM<sub>2,5</sub> auch das Risiko, eine chronisch entzündliche Darmerkrankung zu entwickeln.

In einer weiteren Studie untersuchte die gleiche Gruppe die Zusammenhänge zwischen Feinstaub-Belastung und Osteoporose.<sup>2</sup> In die Studie waren knapp 60.000 Frauen mit hohem Frakturrisiko eingeschlossen. Die Auswertung zeigte, dass die Exposition gegenüber PM<sub>2,5</sub> negativ mit der Knochendichte an Oberschenkel und Lendenwirbelsäule assoziiert war. Chronische Belastung mit mehr als  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  PM<sub>2,5</sub> oder  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$

PM10 erhöhten das Risiko, an einer der beiden untersuchten Regionen osteoporotische Knochendichte-Messwerte zu zeigen, um 16 bzw. 15 Prozent.

Kristallines Silikat erhöht ebenfalls das Risiko, eine Autoimmunerkrankung zu entwickeln. Dies wurde bislang vor allem im Zusammenhang mit beruflicher Exposition und in erster Linie für Männer mit berufen mit hoher Staubbelastung nachgewiesen. Nun wurde jedoch gezeigt, dass auch Frauen betroffen sind und dass generell Reinigungs-Tätigkeiten in Beruf und Haushalt zu potentiell problematischen Kontakten mit Silikat führen. Dr. Johanna Sigaux vom Hôpital Avicenne in Bobigny, Frankreich, und ihr Team befragten RA-Patientinnen mit dem validierten Dust Exposure Life-Course Questionnaire (DELCQ), um hohe Silikat-Exposition zu identifizieren und mit Symptomen und Komplikationen der Krankheit in Verbindung zu bringen. Die Untersuchung zeigte, dass häufiger Umgang mit staubiger Kleidung oder mit Talkumpuder wichtige Ursachen der Exposition waren und dass Frauen aus der RA-Kohorte einer höheren Belastung ausgesetzt waren als die Normalbevölkerung. Bei den betroffenen Frauen fanden sich gehäuft pulmonale Auffälligkeiten wie interstitielle Lungenerkrankung und mediastinale Lymphadenopathie.<sup>3</sup> Diese Risiken waren signifikant um mehr als den Faktor 6 erhöht.

- 1) Adami G. et al. Association between exposure to fine particulate matter and osteoporosis: a population-based cohort study. Presented at EULAR 2022; abstract 533; presentation number OP0242.
- 2) Adami G. et al. Association between long-term exposure to air pollution and immune-mediated diseases: a population-based cohort study. Presented at EULAR 2022; abstract 532; presentation number OP0071.
- 3) Sigaux J. et al. Cleaning activities, dusty clothes laundry and talcum handling are underestimated major sources of exposure to crystalline silica in women with rheumatoid arthritis. Presented at EULAR 2022; abstract 2626; presentation number OP0006.



Wissen auf den Punkt gebracht.

E-Learning via Österreichische Ärztezeitung.\*

620.000 DFP-Punkte | 265.000 absolvierte DFP-Literaturstudien

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

# Lupus erythematodes: Kleine Schritte zum Ziel

Im Gegensatz zu anderen rheumatischen Erkrankungen brachte die Einführung der Anti-TNF Biologika in der Therapie des Lupus keinen großen Durchbruch. Doch aktuelle Daten zeigen gute Therapieerfolge mit dem Anti-BLyS-Antikörper Belimumab und dem neu zugelassenen Anifrolumab, das Interferon-Rezeptoren inhibiert.

RENO BARTH

**W**ir verbessern die Therapie und die Chancen auf Krankheitskontrolle des Lupus erythematodes Schritt für Schritt auf eine evolutionäre Weise“, sagt Prof. Dr. Thomas Dörner von der Charité Universitätsmedizin in Berlin. Das heute bereits zum Teil erreichte Ziel besteht darin, durch die Kontrolle der Erkrankung Schaden zu verhindern und damit das Eintreten von Behinderung sowie Tod zu verzögern. Leider gelingt dies derzeit nur zum Teil und Lupus führt nach wie vor zu einer um mehr als 20 Jahre verkürzten Lebenserwartung. Dörner betont, dass die Mortalität insbesondere in den ersten Jahren der Erkrankung hoch ist und sich bei den länger Überlebenden mit dem Alter an die Normalbevölkerung angleicht. Bei jungen Frauen zählt Lupus zu den häufigsten Todesursachen.<sup>1</sup> Rezente Daten zeigen, dass es nach wie vor und trotz Einsatz systemischer Glukokortikoide bei rund einem Viertel der Patienten zu keinem Zeitpunkt gelingt, niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen. Wurde niedrige Krankheitsaktivität nicht erreicht, so führte dies zu einem um den Faktor 5 erhöhten Mortalitätsrisiko.<sup>2</sup> Dabei verschlimmerte die hohe Exposition gegenüber systemischen Glukokortikoiden die Situation zusätzlich und war ihrerseits mit einer deutlichen Erhöhung der Mortalität assoziiert. Neben der Krankheitskontrolle stellt damit die Reduktion des Steroid-Bedarfs ein wichtiges Ziel im Management des Lupus dar.

Dies findet in den aktuellen Empfehlungen zur Behandlung des Lupus seinen Niederschlag. Systemische Glukokortikoide sollen so kurz wie möglich und so niedrig dosiert wie möglich eingesetzt werden. Malariamittel werden empfohlen. DMARDs inklusive Biologika sollen bei Patienten mit persistierender Krankheitsaktivität und/oder lebensbedrohlicher Erkrankung zum Einsatz kommen. Nicht zuletzt ist auch das Management der Komorbiditäten zu beachten.<sup>3</sup> Niedrige Krankheitsaktivität und Remission wurden kürzlich neu und strenger definiert.<sup>4</sup> Mit dem gegen das lösliche humane B- Lymphozyten-Stimulator-Protein (BLyS) gerichteten monoklonalen Antikörper

Belimumab kann dieses Ziel über die Jahre bei zunehmend mehr Patienten erreicht werden. Langzeitdaten zeigen für Belimumab im Vergleich zu Standardtherapie über zehn Jahre eine Reduktion des Risikos bleibender Schäden um 61 Prozent.<sup>5</sup>

Neu zugelassen ist Anifrolumab, ein monoklonaler Antikörper gegen verschiedene Interferon-1-Rezeptoren. Die Zulassung beruht auf den Phase III Studien TULIP-1 und TULIP-2 sowie der Phase II Studie MUSE, in denen die primären und sekundären Endpunkte, inklusive der Krankheitsaktivität gemessen mit dem British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment (BICLA), weitgehend und zum Teil sehr deutlich erreicht wurden. Über ein Jahr erreichten 30 Prozent der Verum- und 19 Prozent der Placebo-Gruppe niedrige Krankheitsaktivität.<sup>6</sup> Der Unterschied zwischen den Gruppen wurde zwischen den Wochen 12 und 16 signifikant. Subgruppen-Analysen zeigen, dass das Ansprechen in der Gesamtpopulation auf Patienten mit hoher Expression von mRNA für Interferon-1 zurückzuführen ist. Wünschenswert wären in Zukunft Biomarker, die ein Ansprechen auf Anifrolumab oder Belimumab vorhersagen können. Einige Studien mit anderen DMARDs sind gescheitert, so Dörner. So wurde eine Phase III Studie mit Ustekinumab wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen. Auch eine sequentielle Therapie mit Belimumab und Rituximab erwies sich als nicht ausreichend wirksam. Zum JAK-Inhibitor Baricitinib lieferten die Studien SLE-BRAVE I und SLE-BRAVE-II widersprüchliche Ergebnisse.

- 1) Yen EY, Singh RR. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Aug;70(8):1251-1255.
- 2) Kandane-Rathnayake R et al. *Arthritis Res Ther.* 2022 Mar 14;24(1):70.
- 3) Fanouriakis A et al. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan;80(1):14-25.
- 4) Van Vollenhoven RF et al. *Lupus Sci Med.* 2021 Nov;8(1):e000538.
- 5) Urowitz MB et al. *Ann Rheum Dis.* 2019 Mar;78(3):372-379.
- 6) Morand EF et al. *ACR Convergence* 2021

Quelle: EULAR 2022 “Systemic lupus erythematosus”, What is New (WIN) Session am 2. Juni 2022