Deutscher Rheumatologiekongress 2023

51. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie (DGORh)

33. Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

30. August - 2. September 2023
Congress Center Leipzig

FSEID-stock.adobe.com

dgrh-kongress.de

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Abstractband

Mit freundlicher Unterstützung von

NOVARTIS

Herausgeber:
Deutsche Gesellschaft ür Rheumatologie e. V.
Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, 10179 Berlin

Der Inhalt der Abstracts spiegelt die Meinung der Autoren wieder, die nicht mit der von der Novartis GmbH übereinstimmen muss. Die Informationen zu den genannten Arzneimitteln entsprechen u. U. nicht den zugehörigen Fachinformationen. Lesen Sie diese bitte vor Verordnung.

Inhalt

COVID-19 27

CO.01 27

Unterschiede und Veränderungen im Auftreten von Nebenwirkungen nach repetitiver SARS-CoV-2 Impfung bei entzündlich rheumatisch Erkrankten und Gesunden 27

CO.02 29

Stationäre Rehabilitation in Zeiten der SARS-CoV2-Pandemie – Ängste vor dem neuartigen Corona-Virus in der stationären Rehabilitation 29

CO.03 31

Coronaimpfung-induzierte quantitative und qualitative Immunität gegen SARS-CoV-2 bei Personen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen 31

CO.04 34

No safety concerns observed when the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) and the COVID-19 mRNA-1273 booster were co-administered in ≥50-year-olds 34

CO.05 37

Auswirkungen der Coronavirus-Pandemie auf Patienten mit autoinflammatorischen periodischen Syndromen unter Canakinumab-Behandlung − Interimsergebnisse aus dem RELIANCE-Register 37

CO.06 41

How does COVID-19 Vaccination affect Disease Activity and Safety in Secukinumab Treated Patients with Axial Spondyloarthritis? Real World Data from the German AQUILA Study 41

Der besondere Fall 44

FA.01 44

Wichtige Differentialdiagnose von rezidivierendem Bauchschmerz und Fieber 44

FA.02 46

Fieberschübe alle 6 Wochen...und mehr? 46

FA.03 48

Stolperfalle: Wie ein dickes Sprunggelenk die Diagnose einer Großgefäßvaskulitis ins Wanken brachte 48

FA.04 50

Glossodynien als Frühzeichen einer folgenschweren Erkrankung 50

FA.05 52

Das Unheil kam geflogen 52

FA.06 54
Von der Haut zur Lunge – Der klinische Blick vermutet, das Labor bringt Gewissheit. 54
FA.07 56
Severe and definite chronic rheumatic disease goes undiagnosed for years. Social aspects as decisive risk factors? 56
FA.08 58
Therapierefraktärer muskuloskelettaler Schmerz – es muss nicht immer Rheuma sein 58
FA.09 60
Rätselhafte Lungeninfiltrate unter B-Zell-Depletion mit Rituximab 60
FA.10 62
Infection or inflammation - that's the question here 62
FA.11 65
Wer sind die Übeltäter? 65
FA.12 67
2 Brüder mit Autoinflammation und Immundefizienz seit der Geburt 67
FA.13 69
Patient mit Common Variable Immunodeficiency und Hepatopathie 69
FA.14 71
Immundefekt – das Erstsymptom eines Thymoms? 71
FA.15 73
Von der Kindheit eingeholt – Schwanenhalsartige Deformitäten ohne Erosionen 73
FA.16 75
Therapierefraktäres Fieber nach einer Kombinationsimpfung 75
FA.17 77
Fieber, Lymphknotenschwellung und pulmonale Raumforderung bei einer Jägerin mit SARS-CoV-2-Infektion: Autoimmunerkrankung, Tumor oder Infektion? 77
FA.18 79
Einmal von alles... Spondyloarthritis oder was? 79
FA.19 81
Schmerzen in der Mittelhand - Dupuytren, Tendinitis oder doch ein Tumor? 81
FA.20 83
Fallserie: Eosinophile Granulomatose mit Polyngiitis und interstitielle Lungenveränderungen . 83
FA.21 85
Eine Jugendliche mit Krallenhänden, bräunlicher Hautverfärbung und Depigmentierungen 85
FA.22 87
Ein 6 Jahre alter Junge mit Aphten, Zöliakie, Polyarthritis und papulösen Hauteffloreszenzen .. 87

FA.23 ... 89
Cannabis bis zum Tode ... 89
FA.24 ... 91
Progrediente symmetrische Hautsklerose und hohes CRP - Systemische Sklerose, na klar!? ... 91
FA.25 ... 93
Der monatliche Besucher ... 93
FA.26 ... 95
Schmerzen am Unterschenkel und Fußheberschwäche bei Belastung ... 95
FA.27 ... 97
Old MacDonald had a farm…? ... 97
FA.28 ... 99
Antikörper-Dschungel? ... 99
FA.29 ... 103
Klinische Leitsymptomatik übertrumpft Labordiagnostik ... 103
FA.30 ... 107
IgG-4 assoziierte Erkrankung – Fallserie mit 18 Erkrankungsfällen und Review der aktuellen Literatur ... 107
FA.31 ... 111
Ein Hypereosinophiles Syndrom, oder doch nicht? ... 111
FA.32 ... 113
In der Schilddrüse steckt die Genese der sklerodermiformen Differentialdiagnose ... 113
FA.33 ... 115
Drei in Eins - drei Diagnosen in einem Patienten? ... 115
FA.34 ... 117
Rasch progrediente muskuläre Verkalkung im Kindesalter – eine seltene Entität ... 117
FA.35 ... 119
„Das geht mir ganz schön auf die Nerven!“ Sensomotorische axonale Polyneuropathie als Erstmanifestation eines Primären Sjögren Syndroms ... 119
FA.36 ... 121
Proteinurie bei Lupus: Immer gleich Lupusnephritis? ... 121
FA.37 ... 123
Disseminierte-kutane nichttuberkulösen Mykobakteriose unter TNF-alpha Inhibitoren ... 123
FA.38 ... 126
Eine Hauterkrankung als Ursache einer therapierefraktären seronegativen Arthritis ... 126
FA.39 ... 128
Multiple atraumatische Frakturen – nicht immer ist es eine Osteoporose oder ein Tumor ... 128

FA.40 ... 130
Eine extrapulmonale Sarkoidose zum Kopfzerbrechen ... 130
FA.41 ... 132
Ist es ein Bronchialkarzinom? ... 132
FA.42 ... 134
Eine seltene Ursache für akrale Nekrose ... 134
FA.43 ... 137
Ein seltener Fall: Der „Tiger Man“ ... 137
FA.44 ... 139
Kollagenosen Differenzierung über 45 Jahre ... 139
FA.45 ... 141
Anti- CD38 gerichtete Rescuetherapie bei lebensbedrohlicher Vaskulitis ... 141
FA.46 ... 143
Dyspnoe und akutes Nierenversagen als Nebenwirkung der MTX-Therapie? ... 143
FA.47 ... 145
7- jähriges Mädchen mit rezidivierenden Gelenkbeschwerden und therapierefraktärem Verlauf ... 145
FA.48 ... 147
Bakterielle Arthritis bei einer immunkompetenten Patientin durch Kocuria rhizophila ... 147
FA.49 ... 149
Symmetrisch imprimierte Femurkopfepiphysen bei jugendlicher Arthralgie - ein interdisziplinärer Patient ... 149
FA.50 ... 151
Ansprechen einer refraktären Hyperkalziämie bei Sarkoidose durch subkutanes Infliximab ... 151
FA.51 ... 153
Lymphknoten unter der Lupe – Fall einer 49-jährigen SpA-Patientin ... 153
FA.52 ... 155
Sekundäre HLH- „ Timing is everything“ ... 155
FA.53 ... 157
Spontaneous abortion as differential diagnosis of intermittent glomerular proteinuria in clinically and serologically inactive SLE ... 157
FA.55 ... 160
Psoriasis und entzündlicher Rückenschmerz - selten ist es doch das Zebra ... 160
FA.56 ... 163
Die Ursache einer Heiserkeit ... 163

FA.57 ... 165
10-jähriges Mädchen mit juveniler idiopathischer Arthritis und Cheilitis ... 165
FA.58 ... 167
Bauchschmerz, Entzündungszeichen und Fibrose – welche Erkrankung? ... 167
FA.59 ... 169
IRAK4-Defizienz als seltene Ursache einer Immundefizienz- eine Falldarstellung ... 169
FA.60 ... 170
Die Covid-Impfung ist nicht an allem Schuld ... 170

Diagnostik & Bildgebung ... 172

DI.01 ... 172
Das OMERACT Riesenzellarteriitis Phantom Project: Validierung von 3D-gedruckten Ultraschall-Modellen ... 172
DI.02 ... 177
Seltene Checkpointinhibitortherapie-induzierte axiale inflammatorische Veränderungen ... 177
DI.03 ... 180
Schirmertest zur Diagnostik des primären Sjögren Syndroms mit oder ohne Lokalanästhetikum? ... 180
DI.04 ... 182
Knochendichte, Mikrostruktur und Biomechanik über einen Beobachtungszeitraum von 7 Jahren bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis - Einfluss von Autoimmunität, Krankheitsaktivität und biologischer DMARD-Behandlung ... 182
DI.05 ... 185
Etablierung und Implementierung eines telemedizinischen muskuloskelettalen Ultraschallkurses für Medizinstudierende – die TELMUS-Studie ... 185
DI.06 ... 187
Validierung einer Screening-Strategie für Psoriasis-Arthritis auf Basis von muskuloskelettalem Ultraschall durch Dermatologen, Zwischenergebnisse aus der multizentrischen Beobachtungsstudie DerminUS ... 187
DI.07 ... 190
Quantifizierung interstitieller Lungenveränderungen bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen mittels künstlicher Intelligenz ... 190
DI.08 ... 192
Vergleich eines neuen Multi-Analyten-Assay für den Nachweis von Autoantikörpern zur Diagnose von Bindegewebserkrankungen mit Routine Labormethoden ... 192

DI.09 194

Significant overlap of inflammatory and degenerative features on spinal imaging among patients with Degenerativ spinal diease, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and radiographic axial spondyloarthritis 194

DI.10 196

Differenzierung zwischen Sklerodermа und Nicht-Sklerodermа Mustern in Kapillarmikroskopie: kann uns künstliche Intelligenz helfen? 196

DI.11 199

Definition spezifischer Erosionen im Röntgenbild der rheumatoiden Arthritis zur Differentialdiagnostik arthritischer Erkrankungen 199

DI.12 201

Objective and subjective hand function reflect grade of tenosynovitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis 201

DI.13 204

Neuer diagnostischer Algorithmus der optisch-spektralen Transmissionsbildgebung (HandScan) zur Erfassung aller Fingergelenke: Erste Daten bei PatientInnen mit Psoriasis Arthritis. 204

DI.14 207

Unterscheidung zwischen Fingerpolyarthrose und Psoriasis-Arthritis mittels Indocyaningrün-basierter fluoreszenzoptischer Bildgebung 207

DI.15 209

Spezifische Merkmale in der fluoreszenzoptischen Bildgebung für die Differentialdiagnostik rheumatischer Erkrankungen mit Befall der Hände 209

DI.16 212

Nachweis krankheitsspezifischer Antikörper bei Ausschluss einer entzündlich-rheumatologischen Systemerkrankung - Vorbote einer Erkrankung oder unspezifische Erhöhung? 212

DI.17 214

MRT-gestützte Detektion früher pulmonaler Veränderungen bei A-ILD (autoimmune intersitial lung disease) – eine prospektive Fallserie von 10 Patient:innen 214

DI.18 217

Head to head: Zwei DsDNA-Antikörper-Tests bei systemischem Lupus Erythematodes auf dem Prüfstand 217

Epidemiologie & Versorgungsforschung 219

EV.01 219

Tolerability and safety of recombinant zoster vaccine in patients with inflammatory rheumatic musculoskeletal diseases - a prospective longitudinal study over 6 months. 219

EV.02 ... 223
DiGAs für die Behandlung von Komorbiditäten in der rheumatologischen Versorgung: Zwischenergebnisse einer qualitativen Untersuchung der Patient:innen-Sicht ... 223
EV.03 ... 225
Kontinuität der DMARD-Therapie und Sterblichkeit von Patienten mit rheumatoider Arthritis und prävalenter interstitieller Lungenerkrankung ... 225
EV.04 ... 229
Psoriasis und Psoriasisarthritis: Ein interdisziplinäres Projekt zur Versorgungsforschung an der Universitätsklinik Ulm (intPsArt) ... 229
EV.05 ... 231
Die Hälfte der Personen mit Psoriasis-Arthritis ist von Polypharmazie betroffen ... 231
EV.06 ... 234
Psoriasis Arthritis oder Arthrose? Daten einer spezialisierten dermatologisch-rheumatologischen Zusammenarbeit – aus dem interdisziplinären Psoriasis Arthritis Zentrum Bonn ... 234
EV.07 ... 236
Virtuelle Informationsveranstaltung für Sklerodermie-Patienten ... 236
EV.08 ... 238
Allopurinol vs. Febuxostat: Kardiovaskuläre Ereignisse im klinischen Alltag ... 238
EV.09 ... 241
Telemedizin und studentische Frühsprechstunden zur Beschleunigung der Diagnose bei axialer Spondyloarthritis: Zwischenergebnisse einer qualitativen Untersuchung der Patient:innen-Perspektive ... 241
EV.10 ... 243
Charakterisierung geschlechtsspezifischer Unterschiede bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und bestehender Herzinsuffizienz sowie deren Einfluss auf die Mortalität ... 243
EV.11 ... 246
DELIVER-CARE - qualitative Evaluation der MFA-Sprechstunde als neue Versorgungsform ... 246
EV.12 ... 248
Beginn der Behandlung mit einem Januskinase-Inhibitor vor und nach den Sicherheitswarnungen: Veränderungen bei den Merkmalen von Patienten mit rheumatoider Arthritis ... 248
EV.13 ... 250
Einfluss von Umgebungstemperatur und Luftfeuchtigkeit auf Gelenkschmerz und Gelenkschwellung bei Rheumatoider Arthritis – womit müssen unsere Patienten bei fortschreitendem Klimawandel rechnen? ... 250
EV.14 ... 252
Incidence, Prevalence and Management of Systemic Lupus Erythematosus in 4 Cohorts: a German Claims Data Analysis ... 252

EV.15 ... 255
Augmented Reality - virtuelle Patienten in der rheumatologischen Lehre ... 255
EV.16 ... 257
Rheuma-VOR: Die Entwicklung psychischer Parameter von Patient:innen mit Psoriasis-Arthritis im Rahmen von Rheuma-VOR ... 257
EV.17 ... 259
Assoziationen von Lebenstilfaktoren und Lebensqualität bei Arthritiden:Erste Daten aus der prospektiven MeRLiN-Studie ... 259
EV.18 ... 261
Faktoren, die mit medikamentenbedingten Sorgen bei Frauen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zusammenhängen – eine Analyse des Rhekiss-Registers ... 261
EV.19 ... 265
Effects of a personalized interprofessional multimodal rheumatologic complex intervention in 109 patients: a monocentric prospective study ... 265
EV.20 ... 267
Versorgungssituation von Vaskulitiden in Rheinland-Pfalz und dem Saarland ... 267
EV.21 ... 269
Diagnose von entzündlichen Erkrankungen außer RA, SpA und PsA im Rahmen des Rheuma-VOR Projekts ... 269
EV.22 ... 271
Häufiges Vorkommen von Fatigue bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen: Daten aus der bundesweiten Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren ... 271

Experimentelle & Translationale Rheumatologie ... 274

ET.01 ... 274
Urinary CD4+T-helper cells are a potential biomarker for renal involvement in Sjögren Syndrome ... 274
ET.02 ... 276
Dysfunctional High-Density Lipoprotein in chronic inflammatory rheumatic diseases ... 276
ET.03 ... 278
Angiotensin II type I receptor (AT1R) antibodies induce structural changes of the glycocalyx of human umbilical vein endothelial cells. ... 278
ET.04 ... 280
Blood-based biomarkers of tissue remodeling and inflammation can discriminate between rheumatic diseases and healthy controls, and are associated with hand function ... 280
ET.05 ... 283
Increased SLAMF7 expression on monocytes in rheumatoid arthritis ... 283

ET.06 285
Incresed miRNA-184 expression is linked to inflammatory cell death in Granulomatosis with Polyangiitis 285
ET.07 287
Analyses of SARS-CoV-2 and Influenza specific B- and plasma cells show different phenotypes in bone marrow and peripheral blood 287
ET.08 289
Association of comorbidities, microbiota and metabolomics with established and developing rheumatoid arthritis 289
ET.09 291
Regulatorische IL-10 Effekte im TLR7-induzierten Lupusmodell 291
ET.10 293
Komplementfaktoren für die Diagnose der axialen Spondyloarthritis (axSpA). Untersuchungen in einer Querschnittskohorte (OptiRef) von Patienten mit Verdacht auf axiale Spondyloarthritis. 293
ET.11 296
Das Komplementsystem bei radiologischer axSpA - Biomarker für die radiologische Progression? Post-hoc-Analyse der klinischen Studie: CONSUL - multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie von axSpA-Patienten mit einem hohen Risiko einer strukturellen Progression und Beginn der Behandlung mit einem TNF-i. 296
ET.12 299
Effects and tolerability of low to moderate biomechanical stress during leisure sport activity in patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis 299
ET.13 302
Natural killer cells possess senolytic activity against non-malignant dermal myofibroblasts - a new therapeutic window in Systemic Sclerosis? 302
ET.14 304
Pathophysiological relevance of B Cell Activating Factor (BAFF) and BAFF Receptor (BAFF-R) for renal ischemia/reperfusion (I/R) injury 304
ET.15 306
Beim Menschen erstmalige prospektive Untersuchung des spannungsgesteuerten Wasserstoffkanals 1 (HVCN1) in Verbindung mit oxidierter DNA- und Myeloperoxidase-Spiegeln in Patienten mit Systemischem Lupus Erythematodes (SLEOx Studie) – eine Interim-Analyse . 306
ET.16 308
Machine learning powered cytometry identifies new neutrophil states associated with inflammatory arthritis and inflammatory bowel disease 308
ET.17 310
Genetic variants in the ABCG2 as a significant risk factor for primary gout 310
ET.18 312
Histopathologische Merkmale und Autophagie-Aspekte der Ku-positiven-Myositis 312

ET.19 315
Reduction of pro-inflammatory interleukins IL-6 and IL-8 secreted by skin fibroblasts in SSc patients after hematopoetic stem cell transplantation 315
ET.20 317
Development of an in-tube diagnostic assay for cellular autoimmune monitoring in psoriatic arthritis. 317
ET.21 319
Clinical characterization and transcriptome analysis of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patient subpopulations to identify common patterns and biomarkers in a dual approach 319
ET.22 321
Veränderungen der Alpha2-Adrenozeptoren beim primären Raynaud-Syndrom 321
ET.23 323
Comparison of histological and molecular characteristics of patients with active rheumatoid arthritis and patients in remission 323
ET.24 325
Impaired B cell function under JAK inhibition recovers quickly after treatment cessation. 325
ET.25 327
Recovery of regulatory T cells by in vitro stimulation with low doses of interleukin-2 in patients with myositis 327
ET.26 329
Enrichment of phospholipid-reactive B cells among atypical memory subsets in APS patients 329
ET.27 331
Progression der Fibrose durch Sorbin und SH3-domänenhaltiges Protein2 in Spätstadien der systemischen Sklerose 331
ET.28 333
Canstatin as a potential therapeutic molecule for rheumatoid arthritis synovial fibroblast mediated altered angiogenesis 333

Kinderrheumatologie 335
KI.03 335
Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, is it SLE or something else? 335
KI.04 337
Lidschwellung- immer eine banale Erkrankung? 337
KI.05 339
Atypische Verläufe der Lyme-Arthritis 339

KI.06 341
Schutz vor Varizellen und Zoster durch VZV-Impfung bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis 341
KI.07 343
Efficacy and Safety of Secukinumab in Juvenile Idiopathic Arthritis: Interim Results From the Extension of the JUNIPERA Trial 343
KI.08 347
Anwendung von Belimumab zur Behandlung des juvenilen systemischen Lupus erythematodes in der klinischen Praxis – ein BIKER-Registerprojekt 347
KI.09 350
Diffuse juvenile systemic sclerosis patients show distinct organ involvement, antibody pattern and have significantly more severe disease in the largest jSSc cohort of the world. Results from the juvenile scleroderma inception cohort. 350
KI.10 353
Patient and physician reported outcomes of juvenile systemic sclerosis patients significantly improve over 24 months observation period in the juvenile systemic scleroderma inception cohort 353
KI.11 355
24-Monats-Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Tocilizumab im Vergleich zu TNF Inhibitoren bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis 355
KI.12 358
Is decreased body mass index -2 z score or less correlating with an organ involvement pattern? Results from the juvenile scleroderma inception cohort 358
KI.13 360
Verlauf der COVID-19-Pandemie bei pädiatrisch-rheumatologischen Patienten in Deutschland in den letzten drei Jahren 360
KI.14 363
Application of CRISS score, revised CRISS score and RCID score in patients with Juvenile systemic sclerosis 363
KI.15 365
Entstellende Schwellung der Lippen – Was steckt dahinter? 365
KI.16 367
Adalimumab exposure and methotrexate effect in pediatric inflammatory rheumatic diseases 367
KI.17 369
Versorgungssituation junger Rheumatiker mit chronischen Arthritiden – eine bevölkerungsbezogene Umfrage 369

KI.18 ... 372
Durch TGFβ-induzierte Immunanergie kennzeichnet das Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome ... 372
KI.19 ... 374
Psychische Erkrankungen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA): Abrechnungsdiagnosen und Medikamentenverordnungen aus Krankenkassendaten ... 374
KI.20 ... 377
Inflammasom-Aktivierung und Bildung von ASC-Specks bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis ... 377
KI.21 ... 379
Körperliche Aktivität, Bewegungsumwelt und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei juveniler idiopathischer Arthritis (JIA): Ergebnisse aus ActiMON ... 379
KI.22 ... 381
Prävalenz und Korrelate von Angst- und Depressionssymptomen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA): Ergebnisse aus COACH ... 381
KI.23 ... 384
Risikowahrnehmung, Stress und Wohlbefinden von Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen während der Corona-Pandemie - Daten aus der multizentrischen KickCOVID-Studie ... 384
KI.24 ... 387
Das Cogan Syndrom im Kindesalter - Krankheitsbild und Prognose. ... 387
KI.25 ... 389
Entwicklung und psychometrische Validierung eines Selbsterhebungs-Instrumentes zur übergreifenden Erfassung von Kompetenzen, ungedeckten Bedarfen und der Zufriedenheit im Transitionsprozess ... 389
KI.26 ... 391
Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Inhibitor-Ersttherapien der Juvenilen idiopathischen Arthritis im Vergleich: eine Datenanalyse aus dem BiKeR-Register ... 391
KI.27 ... 395
Behandlung nach intraartikulärer Coritcosteroid Injektion (IACSI) bei Juveniler Idiopathischer Arthritis (JIA) – Umfrage bei Mitgliedern der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) ... 395
KI.28 ... 397
Diagnostik bei Fieber unklarer Genese ... 397
KI.29 ... 399
Videobasierte, markerlose 2D-Ganganalyse basierend auf Transferlernen mit tiefen neuronalen Netzen – Erste Daten ... 399

KI.30 ... 401
Assoziation von chronischer nicht-bakterieller Osteomyelitis (CNO) und Takayasu-Arteriitis (TA) – Zwei Fallberichte ... 401
KI.31 ... 404
Leukozytoklastische Vaskulitis - Erythema Elevatum Diutinum : klinische Manifestationen bei einer 9jährigen Patientin. ... 404
KI.32 ... 406
Therapie und Verlauf des pädiatrischen Antiphopholipid Syndroms (pAPS) bei 7 Kindern ... 406
KI.33 ... 408
Die p.Thr276Lysf*2 -Mutation in LACC1 ist mit monogenen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis assoziiert ... 408
KI.34 ... 410
Elternberichtete-Outcomes und Therapiezufriedenheit im ersten Behandlungsjahr bei JIA, SLE und JDM – Interimsergebnisse aus ProKind-Rheuma ... 410
KI.35 ... 413
Protokolle in der Kinderrheumatologie (PROKIND): Treat-to-target bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ... 413
KI.36 ... 415
The damage of juvenile idiopathic arthritis in adult patients ... 415

Osteologie ... 417
OS.01 ... 417
Effekte einer rheumatologischen Basistherapie mit dem Januskinaseinhibitor Baricitinib auf die Knochendichte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis: 1-Jahres-Daten der RAJAK-Studie ... 417
OS.02 ... 421
Die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren ist bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen assoziiert mit verminderter Knochenmineraldichte, aber nicht mit einer verschlechterten Knochenmikroarchitektur (TBS) ... 421
OS.03 ... 423
Lupusnephritis als starker krankheitsspezifischer Risikofaktor für eine Osteoporose bei Systemischem Lupus Erythematodes ... 423

Rheuma-Orthopädie ... 425
RO.01 ... 425
Dorsal root ganglion stimulation (DRG-S) bei einer Patientin mit Ehlers-Danlos-Syndrom ... 425

RO.02 ... 427
UnchAIN: Efficacy and Safety study of AIN457 (Secukinumab) in Patients with Rotator Cuff Tendinopathy in Germany - study design and rationale ... 427
RO.03 ... 429
Monarthritis Ellenbogen – das vergessene Gelenk – konservative Therapie ... 429

Rheumatoide Arthritis ... 431
RA.01 ... 431
Impact of combination therapy with csDMARDs on the effectiveness of biologic or targeted synthetic DMARDs in a real-life setting: results from the Swiss rheumatoid arthritis register (SCQM-RA) ... 431
RA.02 ... 433
Doubly Robust Estimator for Average Treatment Effect as Sensitivity Analysis for Comparative Effectiveness Research: An Example Comparing Drug Maintenance Between Baricitinib and Alternative Biologic DMARDs ... 433
RA.03 ... 435
Baricitinib Effectiveness after a Previous Inadequate Response to an Alternative JAK Inhibitor: Results from the Swiss Rheumatoid Arthritis Register (SCQM-RA) ... 435
RA.04 ... 437
Effectiveness and safety of Upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and prior TNF-therapy in Germany. Final results from a post-marketing observational study ... 437
RA.05 ... 440
Bonn PULSA: PULmonales Screening bei Arthritis - Prävalenz pulmonaler Manifestationen bei neu diagnostizierter rheumatoider Arthritis, Psoriasis Arthritis und peripherer Spondyloarthritis ... 440
RA.06 ... 443
Bonn PULSA: PULmonales Screening bei Arthritis - Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis Arthritis und peripherer Spondyloarthritis ... 443
RA.07 ... 445
Negative Assoziation von erhöhten Harnsäurewerten mit erniedrigter Knochenmineraldichte in prä-, aber nicht in postmenopausalen Frauen mit rheumatoider Arthritis ... 445
RA.08 ... 447
Diagnostische Wertigkeit des löslichen Interleukin-33-Rezeptors bei rheumatoider Arthritis - eine Pilotstudie ... 447

RA.09 448

A Multinational, Prospective, Observational Study in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Baricitinib, Targeted Synthetic or Biologic Disease-Modifying Therapies: 12 Month Time to Discontinuation, Effectiveness and Patient Reported Outcome Data from the European Cohort 448

RA.10 450

Time to Discontinuation and Effectiveness of Baricitinib in Rheumatoid Arthritis: 12-Month European Data from a Multinational, Prospective, Observational Study 450

RA.11 452

Einfluss von Leflunomid medac 15 mg Filmtabletten auf den DAS28 bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis in der klinischen Routinepraxis: eine multizentrische, prospektive, nichtinterventionelle Studie 452

RA.12 454

Real-World Utilisation and Switching Between Janus Kinase Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis in the Australian OPAL Dataset 454

RA.13 456

Inzidente Malignomerkrankungen in RA-Patient:innen der rheumatologischen Routineversorgung 456

RA.14 459

Pulmonary involvement in patients with Seropositive and ACPA positive Rheumatoid Arthritis – novel screening protocol for early detection of pulmonary involvement 459

RA.15 462

Upadacitinib in the Treatment of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis in Real-World Practice: Patient Characteristics and Treatment Patterns from an Observational Cohort Study462

RA.16 466

Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib unter klinischen Alltagsbedingungen sowie Ergebnisse aus Patientensicht bei erwachsenen Patienten mit Rheumatoider Arthritis (4. Interimsanalyse ESCALATE-RA) 466

RA.17 471

Baseline characteristics, effectiveness, patient-reported outcomes and safety in 242 patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with filgotinib in Germany: up to 6-month interim results from a prospective observational study (FILOSOPHY) 471

RA.18 475

Comparison of the efficacy and safety of a proposed biosimilar MSB11456 with tocilizumab reference product in moderate-to-severe rheumatoid arthritis: results of a randomized double-blind study 475

RA.19 478

Impact of oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, deucravacitinib, on psoriasis in patients with active psoriatic arthritis: Results from a phase 2 trial..... 478

RA.20 481
Real-world study of adults with rheumatoid arthritis exposed to originator golimumab compared with other bDMARDs and csDMARDs: Long-term safety data from the German RABBIT Registry 481
RA.21 484
Einfluss der Sequenz der Therapieintensivierung mit DMARD auf die Osteoporose-Prävalenz bei rheumatoider Arthritis 484
RA.22 486
Impact of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Patients Treated With Upadacitinib Versus Comparators: Post Hoc Analysis of the SELECT Rheumatoid Arthritis Program 486
RA.23 489
Long-Term Safety and Efficacy of Upadacitinib or Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: 5-Year Data From the SELECT-COMPARE Study 489
RA.24 493
CD4+CD8+ double-positive T cells of RA patients exhibit a memory phenotype with high proliferative potential 493
RA.25 495
Charakteristika von Patienten mit rheumatoider Arthritis und Einschätzung des Schweregrades auf Basis von Therapiegruppen: eine retrospektive Kohortenstudie basierend auf GKV-Abrechnungsdaten in Deutschland für 2019 495
RA.26 498
Calciprotein particle uptake in monocytes triggers increased NLRP3 inflammasome-mediated IL-β release in rheumatoid arthritis 498
RA.27 500
Transcriptome analysis of rheumatoid arthritis (RA) patients to differentiate and characterize seronegative and seropositive RA 500
RA.28 501
Behandlungsmuster in einer polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis-Population in Deutschland: eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von Krankenkassenabrechnungsdaten 501
RA.29 504
Auswirkungen einer zweijährigen niedrigdosierten Glucocorticoid-Therapie auf Körpergewicht und Blutdruck bei Patienten mit rheumatoider Arthritis: Eine gepoolte Analyse individueller Patientendaten von fünf randomisierten kontrollierten Studien 504
RA.30 507
Fatigue bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis: Hinweise für Assoziation mit dem Ile-164-Polymorphismus des Beta-2-Adrenorezeptors 507
RA.31 509
Effects of supplementation with medium-chain fatty acids and fiber on disease activity in rheumatoid arthritis patients 509

RA.32 511
Therapieansprechen und -retentionsraten einer einjährigen Baricitinib-Therapie bei älteren, vortherapierten Patienten mit rheumatoider Arthritis 511
RA.33 515
Effectiveness and safety of GP2015 in patients with rheumatoid arthritis in Germany: Final results of the COMPACT study 515
RA.34 517
Subcutaneous Tocilizumab is Effective and Safe in Different Body Mass Index (BMI) Categories (Non-interventional Study ARATA) 517
RA.35 519
Efficacy and safety of nintedanib in elderly patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases (ILDs)* 519
RA.36 521
Continued Treatment with Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Autoimmune Disease-Related Interstitial Lung Diseases (ILDs): Data from INBUILD-ON* 521
RA.37 524
Treatment expectations of patients with rheumatoid arthritis before starting methotrexate .. 524

Spondyloarthritiden 526
SpA.01 526
Röntgenologische versus non-röntgenologische axiale Spondyloarthritis - Auch ein Real-World-Klassifikation? 526
SpA.02 531
Real-world persistence and treatment patterns in psoriatic arthritis patients treated with anti-IL17 therapy: the PERFIL-17 study 531
SpA.03 533
Long-term Safety of Ixekizumab in Adult Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Axial Spondyloarthritis 533
SpA.04 536
Secukinumab treatment of psoriatic arthritis in real world: Achievement of fast response results in effective and lasting treatment outcomes. 536
SpA.07 539
Impact of Weight and Sex on Long-term Secukinumab Treatment Persistence in Patients with Active Psoriatic Arthritis or Ankylosing Spondylitis 539
SpA.08 542
Psoriasisarthritis bei Männern und Frauen – same but different? Beobachtungen aus einer universitären Ambulanz 542

SpA.09 ... 544
Verlust der Teilhabe am aktiven Berufsleben aufgrund hoher Krankheitsaktivität bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, die in Behandlung mit Tumornekrosefaktor-Inhibitoren und/oder Nichtsteroidaler Antirheumatika sind: Ergebnisse der multinationalen Studie „INVISIBLE“ ... 544
SpA.10 ... 546
Einfluss einer zweiwöchigen multimodalen rheumatologischen Komplextherapie auf die Beweglichkeit und die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis ... 546
SpA.11 ... 550
Verständnis und Kenntnisse der Patienten mit axSpA über körperliche Aktivität bei der Behandlung der axialen Spondyloarthritis ... 550
SpA.12 ... 553
Charakterisierung des kardiovaskulären Risikoprofils von Patient*innen mit seronegativen Spondylarthritiden in Korrelation mit dem löslichen Interleukin-33-Rezeptor ... 553
SpA.13 ... 555
Klinisch relevante Unterschiede in der Beweglichkeit im Tagesverlauf von axSpA-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ... 555
SpA.14 ... 559
Biomarker der gestörten Darmbarriere unter Therapie mit TNF-Inhibitoren bei Patient:innen mit Spondyloarthritis ... 559
SpA.15 ... 563
Efficacy and Improvement in Patient-Reported Outcomes at Weeks 16 and 52 in Ixekizumab-Treated Biological Naïve Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis Achieving Clinically Important Pain at Night Reduction at Week 16: Results from COAST-V trial ... 563
SpA.16 ... 565
Interpretation of disease-specific questionnaires on disease activity, functional capacity and quality of life in daily practice in axial spondyloarthritis ... 565
SpA.17 ... 567
Effect of Secukinumab Versus Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis: A Randomised Phase IIIb Study ... 567
SpA.18 ... 571
Effect of Secukinumab Versus Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients With Radiographic Axial Spondyloarthritis: Subgroup Analyses by Baseline Syndesmophytes and C-reactive Protein Status ... 571
SpA.19 ... 575
Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Biologic DMARD Therapy: One-Year Results from a Phase 3 Study ... 575

SpA.20 ... 579
Ultraschalldiagnostik als mögliches Tool zur Detektion von Osteoproliferationen bei Psoriasis Arthritis und mögliche Assoziation ausgewählter Autoantikörper mit Osteoproliferationen ... 579
SpA.21 ... 581
Identification of a diagnostic model for axial spondyloarthritis in daily clinical practice using a random forest machine learning approach ... 581
SpA.22 ... 584
Faktoren im Zusammenhang mit dem Erreichen einer Remission bei Patienten mit früher peripherer Spondyloarthritis: 10-Jahres-Ergebnisse aus der German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) ... 584
SpA.23 ... 587
Guselkumab zeigt eine stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität in allen Domänen der Psoriasis-Arthritis unabhängig von den Baseline (BL) Charakteristika der Patienten. Post-Hoc-Analyse einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie nach 2 Jahren ... 587
SpA.24 ... 593
Improving the Diagnostic Accuracy in Axial Spondyloarthritis: Interim Results of a Nationwide Telemedicine Project ... 593
SpA.25 ... 596
Vergleich von klinischen Parametern von PsA-Patient:innen bei Einleitung einer bDMARD/tsDMARD-Therapie entweder als Monotherapie oder als MTX-Kombinationstherapie - eine Analyse von RABBIT-SpA-Daten ... 596
SpA.26 ... 599
Vergleich von TNFi und Secukinumab in der Erst- und Zweitlinientherapie der axSpA - eine Analyse von RABBIT-SpA-Daten ... 599
SpA.27 ... 602
Sex differences in cytokine levels and PBMC subsets in axial Spondyloarthritis ... 602
SpA.28 ... 603
Ixekizumab Improves Signs, Symptoms, and Quality of Life in Patients with Axial SpA Irrespective of Disease Duration: Results From the COAST-V, COAST-W and COAST-X Trials ... 603
SpA.29 ... 605
Untersuchung ausgewählter Autoantikörper bei Psoriasis Arthritis und deren Assoziation mit Komorbiditäten ... 605
SpA.30 ... 607
Placebo-Controlled Efficacy and Safety of Upadacitinib Through One Year in Patients With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis ... 607
SpA.31 ... 611
Long-Term Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Psoriatic Arthritis: 3-Year Results from the Phase 3 SELECT-PsA 1 Study ... 611

SpA.32 ... 616
Achievement of low disease activity over 52 weeks in patients with active axial spondyloarthritis on bimekizumab treatment: Results from the phase 3 studies BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 616
SpA.33 ... 619
Bimekizumab maintained improvements in efficacy endpoints and had a consistent safety profile through 52 weeks in patients with non-radiographic and radiographic axial spondyloarthritis: Results from two parallel phase 3 studies ... 619
SpA.34 ... 623
Bimekizumab efficacy and safety in biologic bDMARD-naïve patients with psoriatic arthritis was consistent with or without methotrexate: 52-week results from the phase 3 active-reference study BE OPTIMAL ... 623
SpA.35 ... 629
Bimekizumab reduced MRI inflammatory lesions in patients with axial spondyloarthritis: Week 52 results from the BE MOBILE 1 and 2 phase 3 studies ... 629
SpA.36 ... 633
Sustained efficacy of bimekizumab treatment assessed using composite disease activity measures in patients with psoriatic arthritis and prior inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors: Results from the phase 3 BE COMPLETE study and its open-label extension up to 1 year ... 633
SpA.37 ... 638
Bimekizumab treatment resulted in clinically meaningful improvements in the Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12 (PsAID-12) scores using pooled results from two phase 3 trials in patients with psoriatic arthritis ... 638
SpA.38 ... 642
HLA-B27 Ordering in Clinical Practice ... 642
SpA.39 ... 643
Neuropathische und neuroplastische Schmerzkomponenten bestimmen das Vorhandensein von Restsymptomen bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis, die biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika erhalten ... 643
SpA.40 ... 646
Sicherheit von Guselkumab in Patienten mit psoriatischen Erkrankungen: Eine integrierte Analyse von 11 Phase 2/3 Studien in Psoriasis (PsO) und Psoriasis-Arthritis (PsA) ... 646
SpA.41 ... 650
Anhaltendes Ansprechen auf Guselkumab unabhängig von demografischen, krankheits- und medikamentenbezogenen Baseline-Charakteristika bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) und unzureichendem Ansprechen auf TNF-Inhibitoren: Ergebnisse einer Phase-3b-Studie ... 650
SpA.42 ... 656
Refinement and Usability Analysis of an E-Health Application for Rheumatic Patients as a Complimentary Treatment to Physical Therapy ... 656

SpA.43 ... 660
Secukinumab treatment of axial spondyloarthritis in real world: Achievement of fast response results in effective treatment outcomes. ... 660
SpA.44 ... 663
Resolution of enthesitis and peripheral arthritis with bimekizumab in patients with axial spondyloarthritis: Week 52 results from the BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 phase 3 studies ... 663
SpA.45 ... 667
Safety profile of bimekizumab at Week 16 in patients with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: Results from four placebo-controlled phase 3 studies ... 667
SpA.46 ... 671
Assessment of pain outcomes in a phase 2 trial of a selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, deucravacitinib, in patients with active psoriatic arthritis ... 671

Vaskulitiden & Kollagenosen ... 674
VK.01 ... 674
Der Effekt von Blutflussrestriktionstraining bei Patienten mit Polymyalgia rheumatica im Vergleich zu konventionellem Krafttraining – eine prospektive randomisiert-kontrollierte Pilotstudie (PORFLOW-Studie) ... 674
VK.02 ... 676
Impact of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease with and without pulmonary hypertension on survival in over 5,000 patients ... 676
VK.03 ... 679
Establishing a diagnosis and the prevalence of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis through claims data using machine learning ... 679
VK.04 ... 681
Fallserie: Komplikationen bei lokalisierter Kleingefäßvaskulitis ... 681
VK.05 ... 683
Langzeitdaten zu Sicherheit und Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapie bei refraktärem Systemischem Lupus erythematodes - Daten der ersten sieben Patienten ... 683
VK.06 ... 686
ActiLup - Hochintensives Intervalltraining bei Systemischem Lupus Erythematodes ... 686
VK.07 ... 688
Aktuelle Versorgungsdaten zu Vaskulitiden aus der bundesweiten Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren ... 688
VK.08 ... 691
Low-dose interleukin-2 therapy in active systemic lupus erythematosus (LUPIL-2): a multi-center, double-blind, randomized and placebo-controlled phase 2 trial ... 691

VK.09 693
Attainment of Remission with Anifrolumab: A Post Hoc Analysis of Pooled TULIP-1 and TULIP-2 Datasets 693
VK.10 696
Querschnittstudie zu Komplikationen und Folgeerkrankungen der Therapie mit Glukokortikoiden bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden 696
VK.11 700
Assoziation von Komplikationen und Folgeerkrankungen der Therapie mit Glukokortikoiden mit der Krankheitsaktivität bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden 700
VK.12 704
Rituximab vs. Combination of Rituximab and Cyclophosphamide Induction Therapy for ANCA-associated vasculitis: A retrospective study 704
VK.13 707
Response of chronic cutaneous lupus lesions in SLE to interferon receptor blockade parallels reduction of interferon score in blood 707
VK.14 708
Development of a Mi-2a antibody in therapy-refractory Jo-1 positive anti-synthethase syndrome: A retrospective analysis with two patients 708
VK.15 711
Comparison of Healthcare Resource Utilization and Costs in Patients With and Without Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA): A Retrospective Analysis of US Health Insurance Claims Data 711
VK.16 715
REal world inVestigation of Eosinophilic-Associated disease overLap (REVEAL): Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) Health Care Resource Utilization and Associated Cost Substudy 715
VK.17 717
SAFETY OF AVACOPAN IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: COMBINED DATA FROM THREE CLINICAL TRIALS 717
VK.18 720
Evaluation der 2022er ACR/EULAR Klassifikationskriterien für GPA und MPA anhand einer europäischen ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV) Kohorte durch retrospektive, algorithmische Auswertung 720
VK.19 722
Langzeituntersuchung der Rückfallquoten bei GPA- und MPA-Patienten in einer europäischen ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV) Kohorte 722
VK.20 724
Disturbed spatial activation of WNT/β-catenin signaling in Systemic Sclerosis 724

VK.21 726
Einblick in die Unmet Needs von Patienten mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) und Hypereosinophilem Syndrom (HES) aus der Sicht von Patienten: Eine Social-Listening-Analyse 726
VK.22 729
Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Parallelgruppenstudie zur Untersuchung von Methotrexat als Remissionserhaltungstherapie nach einer Remissionsinduktionstherapie mit Tocilizumab und Glucocorticoiden bei Riesenzellarteriitis (METEORITICS Studie): Studienprotokoll 729
VK.23 731
Assoziation von OxLDL-Antikörpern bei primärem Sjögren-Syndrom und atherosklerotischen Veränderungen der A. carotis 731
VK.24 733
Charakterisierung der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) und ihre Krankheitslast: eine retrospektive europäische Studie 733
VK.25 735
Secukinumab bei neu aufgetretener Riesenzellarteriitis: Studiendesign einer nationalen, randomisierten, parallelen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studie (GigAINt) 735
VK.26 737
Cardiovaskuläres und cerebrovaskuläres Risiko bei SLE: Daten zu prädiktiven Markern aus der ‘‘Systemic LUPus erythematosus associated CARDiovascular risk (LUPCARD)‘‘ Kohorte. 737
VK.27 741
Retinal Vessel Analysis zur Erfassung von mikrovaskulären Auffälligkeiten im Augenhintergrund bei PatientInnen mit idiopatisch-inflammatorischen Myopathien: Ergebnisse der ‘‘MYOsitis assosiated CARDiovascular risk (MYOCARD)‘‘-Kohorte 741
VK.28 743
ECAP-gesteuerte Closed-Loop Rückenmarkstimulation zur Behandlung von chronischen Schmerzen bei Raynaud-Phänomen 743
VK.29 747
Makro- und mikrovaskuläre Beteiligung bei systemischer Sklerose: Daten zu klinischen Prädiktoren und neuen vaskulären Markern. 747
VK.30 749
Fatigue bei Patient:innen mit SLE - Alles „nur“ eine Frage der Kommunikation? 749
VK.31 752
Diagnostik der Riesenzellarteriitis mit Beteiligung der Temporalarterie: Ultraschall oder Biopsie? 752
VK.32 754
Untersuchungen zur Prävalenz des primären Sjögren-Syndroms bei vaginaler Trockenheit in der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung. 754

VK.33 756
Evaluation der 2022 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die Großgefäßvasculitis in einer Zentrumskohorte 756
VK.34 758
Die Organbeteiligung bei primärem Sjögren-Syndrom ist mit atherosklerotischer Plaquebildung & erhöhter Intima-Media Dicke der A.carotis assoziiert. 758
VK.35 760
Transorbitaler Ultraschall bei Riesenzellarteriitis 760
VK.36 764
The Vasculitis Pregnancy Registry (VPREG): Results from the first 3 years 764
VK.37 766
Riesenzellarteriitis: Erfolgreiche Therapie mit Mycophenolat-Mofetil - Eine Fallserie 766
VK.38 769
Development of clinically relevant biomarkers in patients with ANCA-associated vasculitides (AAV) in a longitudinal cohort of the University Medical Center Mainz – preliminary results 769
VK.39 771
Ausprägung der gastrointestinalen Beteiligung der Systemischen Sklerose im Erkrankungsverlauf 771
VK.40 773
Komplikationen nach Nierenbiopsie bei Patient:innen mit Systemischem Lupus erythematodes: Auswertung einer monozentrischen Kohorte über 20 Jahre 773
VK.41 775
“Effective lung age” in subjects with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD) in the SENSCIS trial* 775
VK.42 777
Continued Treatment with Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD): Three-Year Data from SENSCIS-ON* 777
VK.43 780
Baseline characteristics of patients with improvement or progression of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD) during the SENSCIS trial* 780
VK.44 783
Untersuchung der Bildauflösungsgrenze zur menschlichen Beurteilbarkeit von Riesenzellarteriitis-Sonographie-Aufnahmen in Vorarbeit auf die Entwicklung einer künstlichen Intelligenz – eine Interims-Analyse 783

Verschiedenes ... 787
VS.01 ... 787
IL-1 und IL6-inhibierende Therapien reduzieren signifikant die Mortalitätsraten von Patienten mit Hämophagozytischer Lymphohistiozytose als schwere Komplikation von immun-vermittelten Systemerkrankungen ... 787
VS.02 ... 789
Führt die Langzeitbehandlung mit Canakinumab bei autoinflammatorischen periodischen Fiebersyndromen vermehrt zu Infektionen? − 48-Monats-Daten des RELIANCE-Registers ... 789
VS.03 ... 793
Indikationen und Wirkung der Immunadsorptionsbehandlungen zwischen 2018 und 2020 im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz ... 793
VS.04 ... 796
RhePORT – Effizienz hinsichtlich personeller Ressourcen und Patientenselektion – Bewährung im Praxisalltag! ... 796
VS.05 ... 799
Empfehlungen der DGRh-Kommission Komplementäre Heilverfahren und Ernährung zur Anwendung von Ayurvedischer Medizin, Homöopathie, Ernährung und Mediterraner Kost in der Rheumatologie ... 799
VS.06 ... 801
Interleukin-1β blockierende Therapie des VEXAS-Syndroms ... 801
VS.07 ... 803
Value of Small Fiber Neuropathy in fibromyalgia patients in a rheumatological setting ... 803
VS.08 ... 805
Safety and efficacy of subcutaneous (s.c.) dose ianalumab (VAY736; anti-BAFFR mAb) administered monthly over 28 weeks in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) ... 805
VS.09 ... 809
Transplacental passage of belimumab during pregnancy and follow-up of a child exposed in utero. ... 809
VS.10 ... 811
Ein Chatbot „zwischen den Terminen“ – Digitale Zukunft in der Rheumapraxis ... 811
VS.11 ... 813
Langzeitwirksamkeit von Canakinumab bei autoinflammatorischen periodischen Syndromen – Interimsanalyse des RELIANCE-Registers ... 813
VS.12 ... 817
Efficacy and safety of deucravacitinib, an oral, selective, allosteric TYK2 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: Results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study ... 817

VS.13 820

Design of 2 phase 3, double-blind, placebo-controlled, global trials of deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus 820

VS.14 823

Einfluss des adulten Morbus Still (AOSD) auf die Lebensqualität und die Erwerbssituation von diagnostizierten Patienten in Deutschland – Daten aus der PRO-AOSD Erhebung 823

VS.15 828

Design of a phase 2, double-blind, placebo-controlled, global trial of deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, in patients with active discoid and/or subacute cutaneous lupus erythematosus 828

VS.16 831

Therapie des VEXAS-Syndrom mit Tocilizumab und Ruxolitinib – Erfahrungen aus der Trierer Fallserie 831

COVID-19

CO.01

Unterschiede und Veränderungen im Auftreten von Nebenwirkungen nach repetitiver SARS-CoV-2 Impfung bei entzündlich rheumatisch Erkrankten und Gesunden

Liam Huppke[1], Christina Gebhardt[1], Lea Grümme[1], Julia Lichtnekert[1], Delila Singh[1], Fabian Ullrich[1], Stefan Wolfrum[1], Alla Skapenko[1], Hendrik Schulze-Koops[1]

[1]LMU Klinikum München, Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, München, Deutschland

---

Einleitung:

Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen (ERE) und Personen mit immunsupprimierender Therapie wurden aus den SARS-CoV-2 Impfstoff-Zulassungsstudien ausgeschlossen.(1) Fehlende Informationen zu den Nebenwirkungen war einer der häufigsten Gründe von Personen mit ERE, sich bei der Impfung zurückzuhalten.(2) Unser Ziel war es, die Sicherheit der SARS-CoV-2 Impfung bei dieser Personengruppe zu zeigen und mögliche Veränderungen der Nebenwirkungen über wiederholte Impfungen darzustellen.

Methoden:

In dieser single-centre Studie wurden SARS-CoV-2 vakzinierte Patienten mit ERE von der Rheumaeinheit des LMU Klinikums München rekrutiert. Als gesunde Kontrollen galten Mitarbeiter des Klinikums. Die Nebenwirkungen, die nach jeder Impfung auftraten, wurden durch einheitliche Fragebögen erfasst. Deskriptive Statistik und nicht-parametrische Tests wurden genutzt, um Unterschiede zwischen den Gruppen darzustellen.

Ergebnisse:

235 Patienten mit ERE [mittleres Alter (Standardabweichung) 54 (±15) Jahre, 60,4% weiblich] und 102 gesunde Kontrollen [48 (±16) Jahre, 66,7% weiblich] wurden in die Studie eingeschlossen. Schmerzen an der Einstichstelle und Müdigkeit waren die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (Tabelle 1). Nach der ersten Impfung haben signifikant weniger Patienten (59.6%) Nebenwirkungen gezeigt als Gesunde (84.3%) [odds ratio (OR) =0.274 (95% Konfidenzintervall: 0.151-0.497); P<0.0001]. Ähnlich sah es nach der zweiten Impfung aus [58.7%; 78.4%; OR=0.391 (0.228-0.670); P<0.001]. Der Anteil an Patienten, die nach der dritten Impfung Nebenwirkungen zeigten, blieb ähnlich zu den vorherigen Impfungen (56.4%), wohingegen sich die Frequenz der Gesunden, die Nebenwirkungen zeigten, signifikant reduzierte (69.3%; P=0.029). Unterschiede zwischen den Gruppen blieben aber signifikant [OR=0.573 (0.348-0.946); P=0.029]. Lokale Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen mit einer ähnlichen Wahrscheinlichkeit auf. Systemische Nebenwirkungen hingegen traten signifikant seltener

bei Patienten als bei Gesunden nach allen Impfungen auf (1. Impfung: 41.3% zu 59.8%, OR=0.472 [0.294-0.759], P=0.002; 2. Impfung: 38.7% zu 58.8%, OR=0.442 [0.275-0.710], P<0.001; 3. Impfung: 39.0% zu 51.5%, OR=0.602 [0.374-0.969], P=0.036).

Schlussfolgerung:

Die SARS-CoV-2 Impfung wurden von Patienten mit ERE gut toleriert. Sie zeigten sogar ein selteneres Auftreten von Nebenwirkungen. Die geringe Häufigkeit an systemischen Nebenwirkungen könnte eine Verbindung zwischen der immunsupprimierenden Therapie der ERE und der dadurch verminderten unerwünschten Impfreaktion dieser Personengruppe darstellen.

Tabelle 1

	Patienten			Gesunde Kontrollen		
Nebenwirkungen	**1. Impfung n=235**	**2. Impfung n=233**	**3. Impfung n=218**	**1. Impfung n=102**	**2. Impfung n=102**	**3. Impfung n=101**
Lokale Reaktionen, % (n)						
Jegliche	49.8 (117)	48.9 (115)	47.7 (104)	66.7 (68)	57.8 (59)	49.5 (50)
Schmerzen an der Einstichstelle	46.4 (109)	47.2 (110)	45.0 (98)	65.7 (67)	55.9 (57)	47.5 (48)
Schwellung an der Einstichstelle	12.3 (29)	9.9 (23)	13.3 (29)	10.8 (11)	10.8 (11)	9.9 (10)
Rötung an der Einstichstelle	8.9 (21)	7.3 (17)	8.7 (19)	7.8 (8)	7.8 (8)	6.9 (7)
Systemische Reaktionen, % (n)						
Jegliche	41.2 (97)	38.7 (91)	39.0 (85)	59.8 (61)	58.8 (60)	51.5 (52)
Müdigkeit	29.4 (69)	27 (63)	28.0 (61)	42.2 (43)	45.1 (46)	37.6 (38)
Schüttelfrost	6.8 (16)	8.2 (19)	6.4 (14)	12.7 (13)	15.7 (16)	5.9 (6)
Fieber	5.5 (13)	6.4 (15)	6.0 (13)	12.7 (13)	16.7 (17)	8.9 (9)
Kopfschmerzen	15.3 (36)	12.9 (30)	13.3 (29)	22.5 (23)	19.6 (20)	21.8 (22)
Übelkeit	2.6 (6)	2.1 (5)	3.7 (8)	2.9 (3)	3.9 (4)	0 (0)
Erbrechen	0.4 (1)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)
Durchfall	0(0)	1.7 (4)	0.9 (2)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Muskelschmerzen	13.2 (31)	12.0 (28)	13.8 (30)	26.5 (27)	25.5 (26)	22.8 (23)
Gelenkschmerzen	6.8 (16)	5.2 (12)	6.4 (14)	10.8 (11)	11.8 (12)	8.9 (9)
Jucken	2.6 (6)	2.6 (6)	2.8 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Allergische Reaktion	0 (0)	0.4 (1)	0.5 (1)	0 (0)	1.0 (1)	1.0 (1)
Andere*	(5)	(1)	(3)			(1)

Quellenangaben:

1 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020;383(27):2603-15.
2 Priori R, Pellegrino G, Colafrancesco S, Alessandri C, Ceccarelli F, Di Franco M, et al. SARS-CoV-2 vaccine hesitancy among patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: a message for rheumatologists. Ann Rheum Dis. 2021;80(7):953-4.

COVID-19

CO.02

Stationäre Rehabilitation in Zeiten der SARS-CoV2-Pandemie – Ängste vor dem neuartigen Corona-Virus in der stationären Rehabilitation

Matthias Dreher[1], Andreas Schwarting[1 2], Jonas Antek Koller[1]

[1]Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Mainz, Deutschland
[2]RZ Rheumazentrum Rheinland-Pfalz GmbH, Bad Kreuznach, Deutschland

---

Einleitung:

Die auslaufende SARS-CoV-2-Pandemie stellte für die psychische Gesundheit weiter Teile der Bevölkerung eine Belastung dar (1). Bestehende Erkenntnisse weisen Pandemie-bezogene Ängste als bedeutende Faktoren dieser Belastung aus (2). Ziel der vorliegenden Studie ist es Einflussfaktoren Pandemie-bezogener Angst und Unterschiede dieser Angst zwischen verschiedenen Rehabilitationsindikationen in der stationären Rehabilitation zu identifizieren.

Methoden:

Durchgeführt wurde die Querschnittserhebung zu Zeiten der dritten Corona-Welle, zwischen März und August 2021. Probanden wurden im Zuge ihrer stationären Rehabilitation mittels Fragebogen in vier Rehabilitationszentren mit fünf rehabilitationsmedizinischen Fachbereichen in Rheinland-Pfalz befragt. Erhobene soziodemografische Daten, Parameter zur psychischen und physischen Gesundheit und Daten zur Rehabilitationsfähigkeit (WHO-5, WAI, IRES-24, ADS, IPAQ) wurden deskriptiv beschrieben und mittels Pearson-, Spearman/Kendall-Tau- und Eta-Korrelationsanalysen sowie Regressionsanalysen auf Unterschiede und Zusammenhänge mit der quantifizierten Pandemie-bezogenen Angst untersucht (FCQ) (3).

Ergebnisse:

Die Mehrheit der 653 befragten Patienten waren weiblich (n=375, 57,4%) und zwischen 55 und 59 Jahre alt (n=174, 26,6%). Probanden gaben einen mittleren FCQ-Gesamtwert von 27,69 Punkten an (n=581, SD=6,96). Parameter die, in der Stichprobe, mit einem signifikant höheren Ausmaß an Pandemie-bezogener Angst einhergingen, waren Alter ($p<0,001$), Rauchen ($p<0,05$), keine SARS-CoV-2-Impfung erhalten ($p<0,05$) und sich in orthopädischer Rehabilitation (FCQ: 28,65) ($p=0,003$) zu befinden. Darüber hinaus zeigte sich eine ausgeprägtere Angst bei geringer subjektiver Einschätzung der eigenen allgemeinen ($p<0,001$) und psychischen Gesundheit ($p<0,05$), sowie bei zunehmenden Beeinträchtigungen des Wohlbefindens (WHO-5) ($p<0,05$), der psychischen (ADS) ($p<0,001$) und physischen Verfassung, anhand WAI und IRES-24 ($p<0,001$). Für die Ausprägungen Geschlecht, BMI,

höchster Berufsabschluss, Immunsuppressiva-Einnahme, Familienstand und das Aktivitätsniveau (IPAQ), konnte keine signifikante Assoziation gefunden werden.

Schlussfolgerung:

Unsere Ergebnisse unterstützen die nach Studienlage existierende Evidenz für die negative Beeinflussung von Pandemie-bezogener Angst durch psychische und somatische Beeinträchtigungen. Der Prädiktor „Alter“ wird, anders als von uns erhoben, mitunter als protektiv eingestuft. Der Einfluss der Umstände der COVID-19-Pandemie auf die psychische Gesundheit ist Gegenstand der aktuellen Forschung, allerdings sind rehabilitationsspezifische Erkenntnisse, wie in dieser Studie präsentiert, vielerorts ausstehend.

Quellenangaben:

1 Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. Brain Behav Immun 2020; 89:531–42.

2 Şimşir Z, Koç H, Seki T, Griffiths MD. The relationship between fear of COVID-19 and mental health problems: A meta-analysis. Death Stud 2022; 46(3):515–23.
3 Mertens G, Gerritsen L, Duijndam S, Salemink E, Engelhard IM. Fear of the coronavirus (COVID-19): Predictors in an online study conducted in March 2020. J Anxiety Disord 2020; 74:102258. Available from: URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7286280/

Offenlegungserklärung:

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

COVID-19

CO.03

Coronaimpfung-induzierte quantitative und qualitative Immunität gegen SARS-CoV-2 bei Personen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen

Lea Grümme[1], Delila Singh[1], Christina Gebhardt[1], Marie L. Bischof[2], Stefan Wolfrum[1], Liam Huppke[1], Fabian Ullrich[1], Franziska Wiesent[3], Paul R. Wratil[2], Alla Skapenko[1], Oliver T. Keppler[2], Klaus Krüger[4], Hendrik Schulze-Koops[1], Julia Lichtnekert[1]

[1]LMU Klinikum München, Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, München, Deutschland
[2]Max von Pettenkofer Institut & Gene Center, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Virologie, München, Deutschland
[3]Endokrinologikum München, München, Deutschland
[4]Praxiszentrum St. Bonifatius, München, Deutschland

Einleitung:

Obwohl Personen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen (ERE) und immunsupprimierenden Therapien aus den SARS-CoV-2 Impfstoff-Zulassungsstudien ausgeschlossen wurden, existieren mittlerweile Studien, die Impfwirkungen bei ERE-Patienten nachweisen. (1) Das Ziel dieser Arbeit war es, den zeitlichen Verlauf der von der Impfung induzierten Immunität darzustellen.

Methoden:

In dieser retrospektiven Studie wurden Titer gegen das Spikeprotein von SARS-CoV-2 (S1) und die Neutralisationsfähigkeiten gegenüber den relevantesten SARS-CoV-2 Varianten (EU1, Delta, BA5, BQ11, BF7) von ERE-Patienten und gesunden Kontrollen über eineinhalb Jahre im Verhältnis zu den ersten drei Impfungen untersucht.

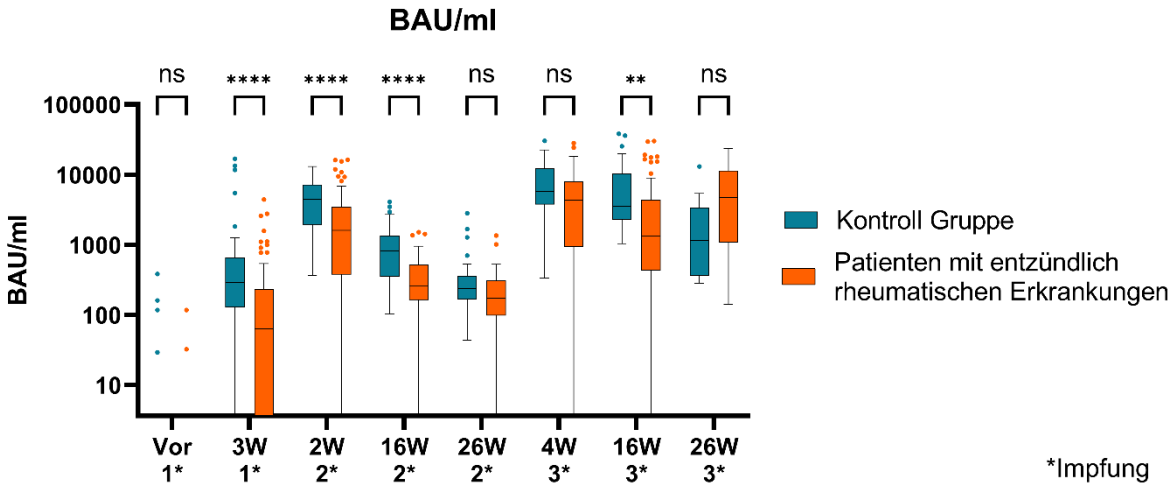
Ergebnisse:

187 ERE-Patienten [mittleres Alter (Standardabweichung) 54,5 (±14,8) Jahre, 65,8% weiblich] und 84 Kontrollen [46,7 (±13,2) Jahre, 78,7% weiblich] wurden in die Studie eingeschlossen. Obwohl Gesunde und Patienten einen Anstieg des anti-S1-IgG-Titers nach den ersten beiden Impfungen zeigten, waren die Werte der Gesunden signifikant höher [Median (Interquartilsabstand) 4446 (5257,0) BAU/ml; 1600 (3089,8) BAU/ml; P-wert<0,0001]. In den folgenden 24 Wochen sanken die Titer in beiden Gruppen [Gesunde: 235,5 (193,8) BAU/ml, P-Wert<0,0001; Patienten: 172,5 (210,0) BAU/ml, P-Wert=0,015], wodurch kein signifikanter Unterschied mehr festzustellen war. Die dritte Impfung induzierte einen Anstieg auf Höchstwerte bei Gesunden und Patienten [5795 (8430,0); 4344 (7089,8)] mit signifikant höheren Werten bei den Gesunden (P=0,04) (Graph 1). Signifikante Unterschiede der

Neutralisationsfähigkeit nach der zweiten Impfung waren erst nach 16 Wochen festzustellen (EU1: Gesunde 518,7 (188,5), Patienten 212,7 (381,52), P>0,0001; Delta: 121,7 (84,34), 15,75 (32,27), P>0,0001; BA5: 139,3 (108,92), 128,4 (96,9), P=0,035), da diese bei den Gesunden, im Gegensatz zu den Patienten, nach zwei Wochen weiterhin anstieg. Die effizienteste Neutralisation zeigten Gesunde und Patienten nach der dritten Impfung, wobei Unterschiede zwischen den Gruppen Varianten-abhängig waren [EU1: 997,1 (2239,5), 571,1 (1260,0), P=0,048; Delta: 112,7 (90,7), 86,0 (131,2), P=0,25; BA5: 174,1 (142,9), 171,7 (199,4), P=0,8; BQ11: 35,1 (22,7), 32,6 (54,1), P =0,67] (Graph 2). Die Neutralisationsfähigkeit sank gegenüber neu auftretenden Virusvarianten, bis gegen BF7 zu keinem Zeitpunkt eine nennenswerte Neutralisation zu erkennen war.

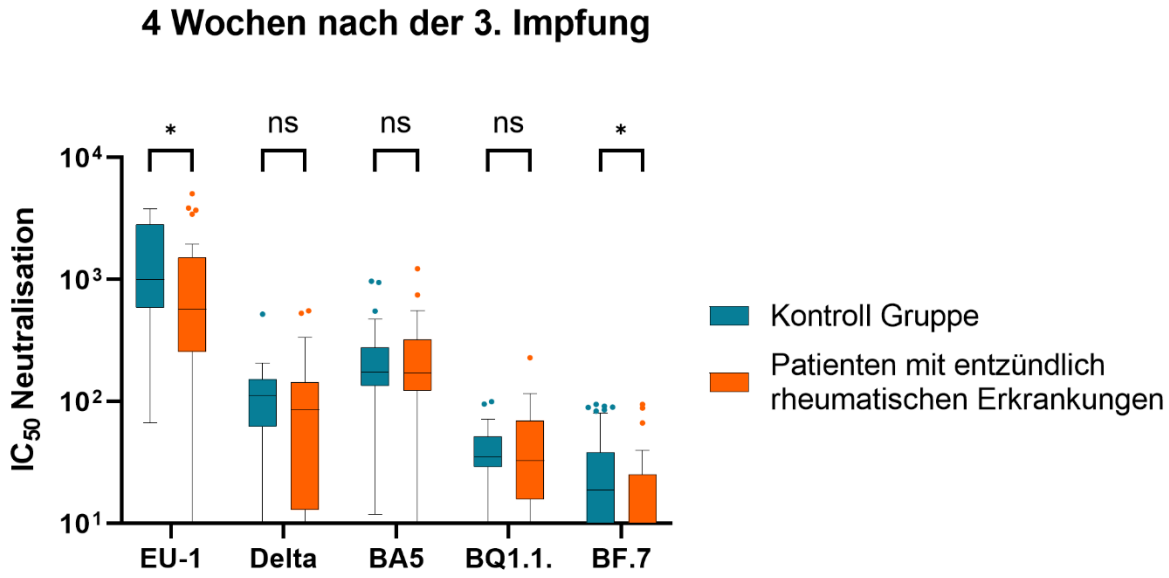
Schlussfolgerung:

Patienten mit ERE und immunsupprimierender Therapie zeigten quantitativ eine niedrigere humorale Immunantwort nach SARS-CoV-2-Vakzinierung. Trotzdem zeigte sich eine qualitativ gute Neutralisationsfähigkeit gegenüber den meisten Virusvarianten. Mit BF7 existiert mittlerweile allerdings eine Virusvariante, bei der die ursprünglichen Impfungen keine nennenswerte Neutralisationsfähigkeit induzieren – weder bei Patienten noch bei Gesunden.



Graph 1

Graph 2



Quellenangaben:

1 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020;383(27):2603-15.

CO.04

No safety concerns observed when the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) and the COVID-19 mRNA-1273 booster were co-administered in ≥50-year-olds

Abdi Naficy[1], Paola Pirrotta[2], Adrienne Kuxhausen[1], Jacqueline Miller[3], Brett Leav[4], Agnes Mwakingwe-Omari[1]

[1]GSK, Rockville, MD, United States
[2]GSK, Wavre, Belgium
[3]Moderna, Inc., Clinical Development, Cambridge, MA, United States
[4]Moderna, Inc., Cambridge, MA, United States

Introduction:

The US CDC and the STIKO recommend that COVID-19 vaccines may be co-administered with other age-appropriate vaccines. There is limited data assessing outcomes, including reactogenicity, on such co-administration. For the first time, we present interim safety data of RZV administered concomitantly or sequentially with an mRNA-1273 booster vaccine.

Methods:

In this phase 3, randomized, open-label, multi-center study (NCT05047770), adults aged ≥50 years were randomized 1:1 to receive the first RZV dose with mRNA-1273 booster (50 µg) at day 1 and the second RZV dose at week (W)8 (Co-Administration group [Co-Ad]), or mRNA-1273 at day 1, the first RZV dose at W2 and the second RZV dose at W10 (Sequential group [Seq]). Descriptive analyses of solicited/unsolicited adverse events (AEs) with onset within 7/30 days post-mRNA-1273 or first RZV dose, and of serious AEs/potential immune-mediated diseases/AEs of special interest (SAEs/pIMDs/AESIs) reported until database freeze are reviewed.

Results:

The exposed set comprised 267 (Co-Ad) and 272 (Seq) participants. In each group, most solicited AEs were mild/moderate in intensity and each with ≤2.5 days median duration, the most frequent were injection site pain, myalgia, and fatigue **(Figure)**. Unsolicited (vaccines-related) AEs were reported by 25.0% (2.9%) of participants post-mRNA-1273 in Seq, 25.2% (0.8%) post-RZV in Seq, and 37.1% (3.7%) in Co-Ad. SAEs/pIMDs/AESIs were reported for 6/1/2 participants in Co-Ad and 5/1/3 in Seq. In Seq, one SAE/AESI (pulmonary embolism) and one pIMD/AESI (cutaneous vasculitis) occurred 2 and 9 days post-mRNA-1273 (before RZV administration), respectively, and were considered mRNA-1273-related by investigators. In Co-Ad, one AESI (chronic hepatitis) occurred 35 days post-second RZV dose, considered vaccines-related by Sponsor. No fatalities occurred.

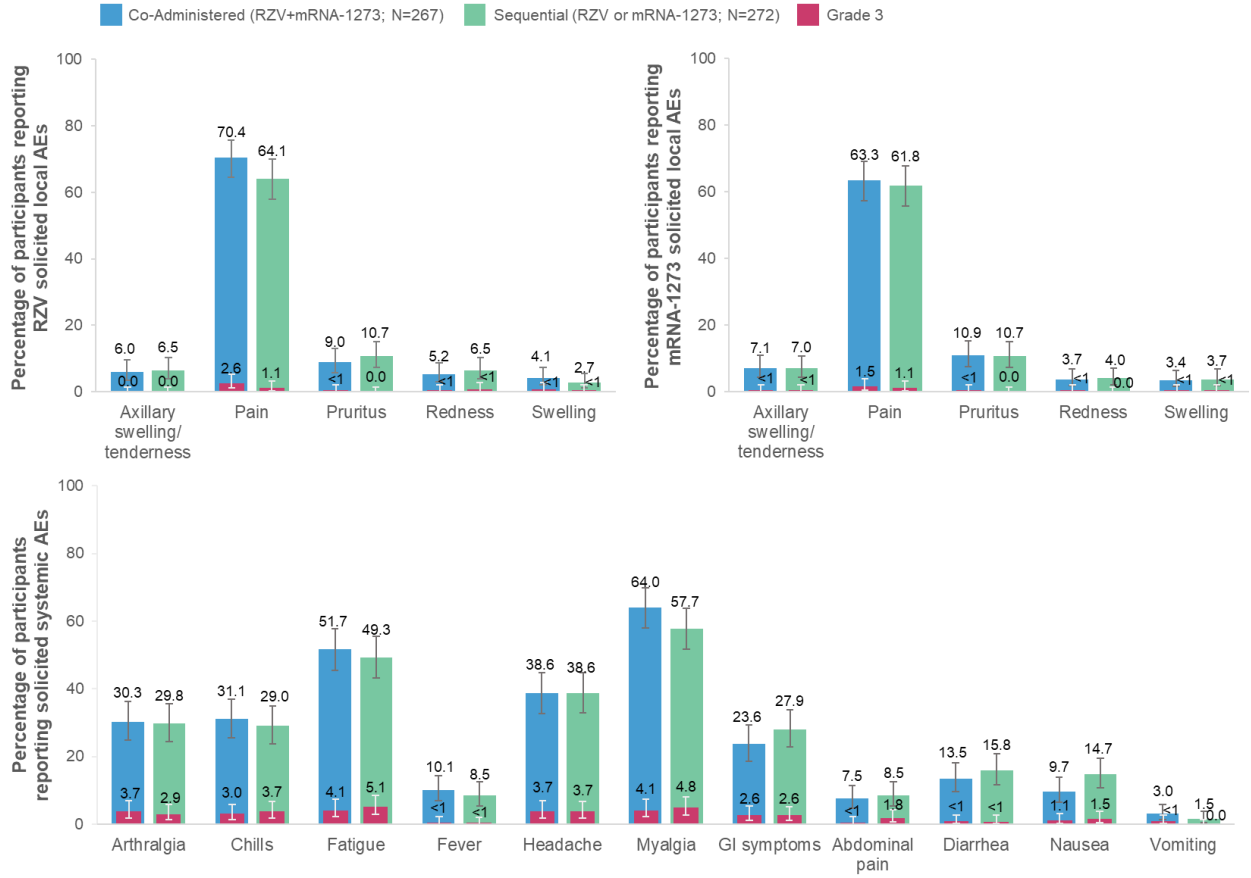
Conclusion:

No safety concerns were identified. The frequency/severity/type of AEs were comparable between groups and consistent with the known safety profile of each vaccine, whether RZV and mRNA-1273 booster were administered concomitantly or sequentially. Co-administration may enhance vaccine coverage rates.

Disclosure Statement:

AN, PP, AK, AMO, and SH are employees of the GSK group of companies and declare financial/non-financial relationships and activities. JM and BL are employees of Moderna. This abstract was previously presented at, and had copyright transferred to, the International Congress of Infectious Diseases and will be published in an upcoming congress supplemental issue of the International Journal of Infectious Diseases. The study was funded by GlaxoSmithKline Biologicals SA (study ID 217670).

Figure. The incidence of solicited local and systemic adverse events (AEs) with onset within 7 days post-mRNA-1273 or first RZV dose (exposed set)



Exposed set, all participants with at least 1 vaccine administration; **N**, maximum number of participants; **mRNA-1273**, messenger ribonucleic acid-based vaccine; **RZV**, adjuvanted recombinant zoster vaccine; **GI**, gastrointestinal symptoms: nausea, vomiting, diarrhea and/or abdominal pain; **Fever**, temperature ≥38.0°C; **Grade 3**, axillary swelling/tenderness that requires (narcotic) pain reliever or prevents daily activity, redness/swelling >100 mm, significant pain at rest, itchy sensation (pruritus)/arthralgia/headache/fatigue/myalgia/chills/GI symptoms that prevented normal everyday activities, fever >39.0°C.

Note: For the Sequential group solicited systemic AEs, participants are counted only once at maximum severity. Values above the error bars represent the percentage of participants with AEs. Error bars depict 95% confidence intervals.

COVID-19

CO.05

Auswirkungen der Coronavirus-Pandemie auf Patienten mit autoinflammatorischen periodischen Syndromen unter Canakinumab-Behandlung – Interimsergebnisse aus dem RELIANCE-Register

Norbert Blank[1], Jasmin B. Kümmerle-Deschner[2], Jörg Henes[3], Birgit Kortus-Götze[4], Prasad Thomas Oommen[5], Anne Pankow[6], Tobias Krickau[7], Catharina Schütz[8], Gerd Horneff[9 10], Ivan Foeldvari[11], Jürgen Rech[12 13 14], Frank Weller-Heinemann[15], Ales Janda[16], Markus Hufnagel[17], Florian Meier[18 19], Frank Dressler[20], Michael Borte[21], Ioana Andreica[22], Peter Wasiliew[2], Michael Fiene[23], Daniel Windschall[24], Julia Weber-Arden[25], Tilmann Kallinich[26 27]

[1]Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Innere Medizin, Abteilung für Rheumatologie, Heidelberg, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Kinderheilkunde, Abteilung für Pädiatrische Rheumatologie und Autoinflammationsreferenzzentrum Tübingen, Tübingen, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie, Immunologie und Autoimmunerkrankungen (INDIRA), Tübingen, Deutschland
[4]Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Nephrologie, Marburg, Deutschland
[5]Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit, Abteilung für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Klinische Immunologie, Düsseldorf, Deutschland
[6]Charité-Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Deutschland
[7]Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Kinderheilkunde, Erlangen, Deutschland
[8]Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Klinik für Kinderheilkunde, Dresden, Deutschland
[9]Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin, Klinik für Kinderheilkunde, Sankt Augustin, Deutschland
[10]Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Köln, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Deutschland
[11]Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Deutschland
[12]Zentrum für seltene Erkrankungen Erlangen (ZSEER), Erlangen, Deutschland
[13]DZI (Deutsches Zentrum für Immuntherapie) , Erlangen, Deutschland
[14]Universitätsklinikum Erlangen, Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Deutschland
[15]Prof. Hess-Kinderklinik, Abteilung für Pädiatrische Rheumatologie, Bremen, Deutschland
[16]Universitätsklinikum Ulm, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Deutschland
[17]Universitätsklinikum, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie, Freiburg, Deutschland
[18]Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Abteilung für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie, Frankfurt am Main, Deutschland
[19]Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP, Frankfurt am Main, Deutschland
[20]Medizinische Hochschule Hannover, Kinderklinik, Abteilung für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Deutschland
[21]Klinik für Kinder und Jugendliche, St. Georg,; Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

[22]Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Herne, Deutschland
[23]Rheumatologisches Zentrum Greifswald, Greifswald, Deutschland
[24]St. Josef-Stift Sendenhorst, Nordwestdeutsches Zentrum für Rheumatologie, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, Deutschland
[25]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland
[26]Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrische Beatmungsmedizin, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Deutschland
[27]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft,, Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

Die COVID-19-Pandemie betraf Patienten mit autoinflammatorischen Syndromen (AID) unter Canakinumab (CAN)-Therapie unter anderem im Hinblick auf die SARS-CoV-2-Infektion und -Impfung sowie das Krankheits-Management.
Im RELIANCE-Register wurden der Schweregrad der SARS-CoV-2-Infektion, die Sicherheit der SARS-CoV-2-Impfung und der Vergleich des Krankheitsmanagements vor und während der Pandemie bei Patienten mit Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS), familiärem Mittelmeerfieber (FMF), Hyper-IgD-Syndrom/Mevalonatkinase-Mangel (HIDS/MKD) und Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertem periodischen Syndrom (TRAPS) unter CAN-Therapie in der klinischen Praxis untersucht.

Methoden:

Das RELIANCE-Register ist eine prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie in Deutschland, an der pädiatrische (Alter ≥2 Jahre) und erwachsene Patienten mit klinisch bestätigter AID-Diagnose und routinemäßiger CAN-Behandlung teilnehmen. Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter werden zu Beginn der Studie und in 6-monatigen Abständen erfasst.

Ergebnisse:

Die vorliegende Interimsanalyse umfasst Daten von N=232 Patienten (Einschluss in das Register zwischen Oktober 2017 und Dezember 2022). Das Durchschnittsalter der Gesamtkohorte betrug 20,0 Jahre (2−80 Jahre) und die mediane Dauer der AID-Behandlung vor und während der Studie betrug 4 Jahre (0−15 Jahre).
Während der Studie wurden bei n=53 (23%) Patienten SARS-CoV-2-Infektionen gemeldet, darunter ein tödlicher Fall bei vorbestehender Niereninsuffizienz (ohne Zusammenhang mit der CAN-Behandlung). SARS-CoV-2-Impfungen wurden bei n=87 (38 %) Patienten durchgeführt. Impfreaktionen wurden für n=10 Patienten gemeldet, (keine Reaktionen für n=48 Patienten, fehlende Daten für n=29 Patienten). Bei keiner der Reaktionen wurde eine unerwünschte Arzneimittelwirkung vermutet und keine Impfreaktion wurde als schwerwiegend eingestuft. Ein Krankheitsschub innerhalb von 3 Wochen nach der Impfung wurde bei 11% (n=6) der Patienten durch AIDAI dokumentiert. Dies war bei keinem Patienten gemäß PGA der Fall. Im Zusammenhang mit durchgemachten SARS-CoV-2-Infektionen wurde kein Krankheitsschub dokumentiert.

Während der COVID-19-Pandemie wurden nur 83 % der regelmäßigen Patientenbesuche durchgeführt (Tabelle 1). Gleichzeitig ist ein erhöhter Anteil pädiatrischer Patienten zu beobachten, die weniger als CAN-Standarddosis erhalten. Überraschenderweise hat sich die Krankheitsaktivität bei pädiatrischen Patienten während der Pandemie verbessert (3→2 im VAS-Score [1−10] und 20→45 % Patienten ohne Krankheitsaktivität gemäß PGA; Tabelle 1). Bei erwachsenen Patienten wurden keine wesentlichen Veränderungen der Krankheitsaktivität dokumentiert.

Table 1: Überblick über die Krankheits- und Behandlungsparameter vor (2018/19) und während (2020/21) der COVID-19-Pandemie.

Parameter vor und während der Pandemie (N Patienten)	**Vor (N=127)**	**Während (N=195)**
Geplante Arztbesuche pro Patient pro Jahr; Anzahl (%)	1,34 (100 %)	1,64 (100 %)
Stattgefundene Arztbesuche pro Patient pro Jahr; Anzahl (%)	1,24 (93 %)	1,36 (83 %)
Dosiskategorien‡ bei **pädiatrischen** Patienten (%); weniger I Standarddosis I höher	10 I 24 I 66	17 I 20 I 63
Patientenbewertung der aktuellen Krankheitsaktivität, **pädiatrische** Patienten; 0–10, Median [25 %; 75 % Quartilen]	3 [1; 5]	2 [0; 4]
Arztbewertung der aktuellen Krankheitsaktivität, % der **pädiatrischen** Patienten keine / mild/moderat / schwerwiegend	20 / 74 / 6	45 / 48 / 6
Dosiskategorien‡ **bei adulten** Patienten (%); weniger I Standarddosis I höher	31 I 33 I 36	26.5 I 47 I 26.5
Patientenbewertung der aktuellen Krankheitsaktivität, **adulte** Patienten; 0–10, Median [25 %; 75 % Quartilen]	3 [1; 5]	3 [1; 6]
Arztbewertung der aktuellen Krankheitsaktivität, % der **adulten** Patienten keine / mild/moderat / schwerwiegend	40 / 57 / 3	37 / 59 / 4

‡Körpergewicht > 40 kg: Die Standarddosis beträgt 150 mg alle 8 Wochen bei CAPS und 150 mg alle 4 Wochen bei allen anderen Indikationen. Körpergewicht ≤40 kg: Die Standarddosis beträgt 2 mg pro kg alle 8 Wochen (CAPS) oder alle 4 Wochen (alle anderen Indikationen).

Schlussfolgerung:

Die vorliegenden Interimsdaten des RELIANCE-Registers bestätigen die anhaltende Sicherheit der CAN-Langzeitbehandlung während der COVID-19-Pandemie, einschließlich SARS-CoV-2-Infektion und -Impfung.

Offenlegungserklärung:

BN: Zuschüsse/Forschungsunterstützung von: Novartis, Sobi; Berater von: Novartis, Sobi, Lilly, Pfizer, Abbvie, BMS, MSD, Actelion, UCB, Boehringer-Ingelheim, Roche; K-DJ: Zuschuss/Forschungsunterstützung von: Novartis, AbbVie, Sobi; Berater von: Novartis, AbbVie, Sobi; HJ: Fördermittel/Forschungsunterstützung von: Novartis, Roche; Berater von: Novartis, AbbVie, Sobi, Roche, Janssen, Boehringer-Ingelheim; K-GB: Berater von: Novartis; OPT: Studienunterstützung von Novartis; PA: Keine; KrT: Studienunterstützung: Novartis, Referentenhonorare: Novartis, Beratung: Novartis; SC: Studienunterstützung von Novartis; HG: Zuschüsse/Forschungsunterstützung von: AbbVie, Chugai, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche, Referentenbüro: AbbVie, Bayer, Chugai, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche; FI: Berater von: Novartis; RJ: Grant: Novartis, Sobi, Referentenhonorare: AbbVie, Biogen, BMS, Chugai, GSK, Janssen, Lilly, MSD; Mylan, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi, UCB, Beratung: AbbVie, Biogen, BMS, Chugai, GSK, Janssen, Lilly, MSD, Mylan, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi, UCB; W-HF: Keine; JA: Keine; HM: Studienunterstützung von Novartis; MFM: Honorare von Novartis; DF: Studienunterstützung von Novartis, Berater von: Abbvie, Mylan, Novartis, Pfizer; BM: Zuschüsse/Forschungsunterstützung von: Pfizer, Shire; AI: Referentenbüros: Abbvie, Chugai, Novartis, UCB, MSD, Lilly, Sobi, Astrazeneca, Amgen, Pfizer, Gilead; Bezahlter Ausbilder Astrazeneca, UCB; Berater Abbvie, Chugai, Novartis, UCB, Galapagos, Takeda, Astrazeneca, Lilly, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sobi; WP: Keine; FM: Keine; WD: Keine; W-AJ: Mitarbeiter von Novartis; KaT: Sprecherbüro: Roche

COVID-19

CO.06

How does COVID-19 Vaccination affect Disease Activity and Safety in Secukinumab Treated Patients with Axial Spondyloarthritis? Real World Data from the German AQUILA Study

Jan Brandt-Jürgens[1], Karolina Gente[2], Peter Kaestner[3], Daniel Peterlik[4], Uta Kiltz[5]

[1]Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Berlin, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Abteilung V - Rheumatologie, Heidelberg, Deutschland
[3]Ambulantes Rheumazentrum, Erfurt, Deutschland
[4]Novartis, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland
[5]Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland

---

Einleitung:

Patients (pts) suffering from a chronic rheumatic condition, such as axial spondyloarthritis (axSpA), and receiving immunosuppressive treatment during the COVID-19 pandemic have been shown to be at higher risk of severe disease outcomes. The German non-interventional study AQUILA provides real-world data in pts with axSpA under secukinumab (SEC) treatment and the influence of COVID-19 vaccination on disease activity (DA) and safety (1).
The aim of this interim analysis was to describe selected baseline (BL) characteristics and the effect of vaccination on DA and safety in axSpA pts.

Methoden:

AQUILA is an ongoing, multi-center study including up to 3000 pts with axSpA or psoriatic arthritis. This analysis focuses on axSpA pts included from May 2019 to Oct 2022 and their vaccination status (no vs ≥1 vaccination) for study time points from BL up to week (w) 52 according to clinical routine. DA was assessed by validated Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) questionnaire and safety by documented number of (serious) adverse events (S)AEs). Only pts with available BL BASDAI were considered and characterized by selected BL parameters, such as demographics and global functioning (measured by assessment of spondyloarthritis international society health Index, ASAS-HI). Real-world data were analyzed as observed. Vaccination was performed according to prescription and took place at any timepoint throughout observational period of 52 weeks.

Ergebnisse:

Totally, 273 axSpA pts were included. For 56 pts ≥1 vaccination during study was documented: number of vaccinations (75% mRNA-based): n1 = 26 pts, n2 = 20 pts, n3 = 9 pts, n4 = 1 pt.
Both pts groups were comparable regarding the BL characteristics, such as age, smoking status, BMI, physician global assessment (PhGA), and ASAS-HI. Pts with no vaccination received less pretreatments with biologics (59.9% vs 76.8%) and were less affected by comorbidities and extra-articular manifestations (EAMs) than pts with ≥1 vaccination (e.g. depression 6.5% vs 12.5%) (Table 1).
There was no difference in mean BASDAI between pts with no and with ≥1 vaccination throughout observational period of 52 weeks (except for a higher mean value in pts with ≥1 vaccination at w16). In both groups, slight improvement was observed in mean BASDAI over time (no vaccination: 5.1 to 3.8, ≥1 vaccination: 5.4 to 3.7) (Figure 1). However, due to different numbers of pts with no and ≥1 vaccination, data must be interpreted carefully.
The number of pts with AEs and AEs leading to interruption of SEC was lower in pts with no vs pts with ≥1 vaccination (62.7% vs 75.0% and 13.4% vs 17.9%, respectively) (Table 1), with no new and unexpected safety signals in each group.

Schlussfolgerung:

In a real-world setting, no differences in DA between axSpA pts with and without vaccination were observed. DA improved similarly up to w52 in both patient groups with similar BL characteristics, though more comorbidities/EAMs were documented in pts with ≥1 vaccination. There were no new safety signals in both groups. Further progress of the AQUILA study will reveal whether this trend will be confirmed with more patients included.

Quellenangaben:

1 Deodhar A, et al., ACR Poster (#1776), Arthritis Rheumatol 2022; 74 (suppl 9)

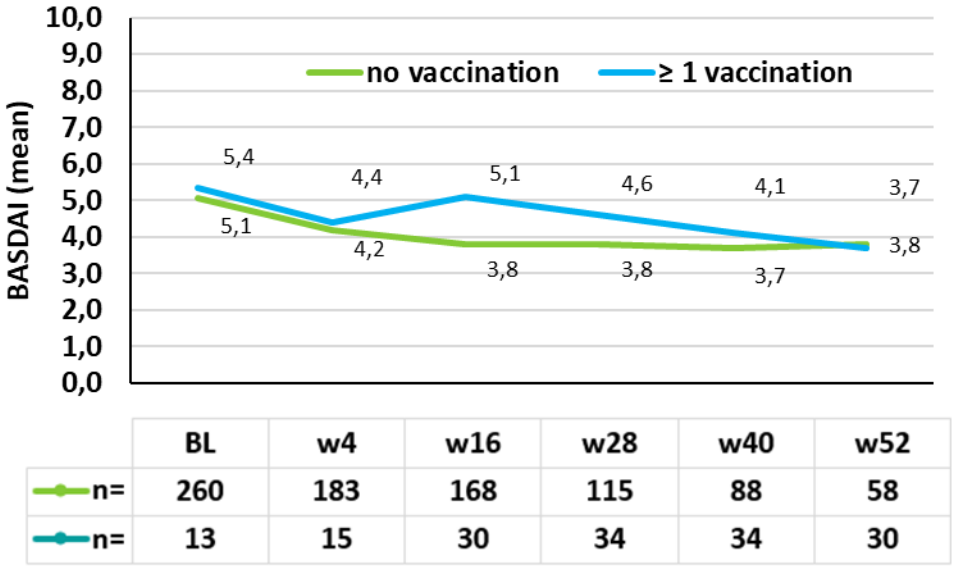
Offenlegungserklärung:

Jan Brandt-Juergens Consultant of: Abbvie, Affibody, BMS, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, UCB, Karolina Gente Speakers bureau: AbbVie, BMS, Gilead/Galapagos, Hexal/Sandoz, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Viatris, Consultant of: BMS, Gilead/Galapagos, Novartis, Grant/research support from: AbbVie, Mundipharma, Novartis, UCB, Peter Kästner Consultant of: Chugai, Novartis, Daniel Peterlik Employee of: Novartis Pharma GmbH, Uta Kiltz Consultant of: AbbVie, Amgen, Biogen, Chugai, Eli Lilly, Gilead, GSK, Grünenthal, Hexal, Janssen, MSD, Novartis, Prizer, Roche, UCB, Grant/research support from: AbbVie, Amgen, Biogen, Chugai, Eli Lilly, Gilead, GSK, Grünenthal, Hexal, Janssen, MDS, Novartis, Pfizer, Roche, USB

Table 1: Overview of characteristics at BL and (S)AEs during treatment

Parameters at BL	**No vaccination (N=217)**	**≥1 vaccination (N=56)**
Age* (years)	47.1 (13.5)	46.7 (13.0)
Smoking status (smoker)**	73 (33.8)	19 (33.9)
BMI* (kg/m^2)	27.4 (5.6)	27.5 (5.4)
PhGA*	5.3 (2.0)	5.0 (2.0)
ASAS-HI*	7.5 (3.4)	8.6 (3.5)
Pre-treatment with biologics**	130 (59.9)	43 (76.8)
Comorbidities/EAMs at BL**		
Coronary heart disease	10 (4.7)	3 (5.3)
Heart insufficiency	3 (1.4)	2 (3.6)
Stroke	2 (1.0)	1 (1.8)
Plaque psoriasis	20 (9.2)	7 (12.5)
Uveitis	6 (2.7)	3 (5.3)
Depression	14 (6.5)	7 (12.5)
Safety - number of pts with**		
AEs / SAEs	136 (62.7) / 13 (6.0)	42 (75.0) / 5 (8.9)
AEs leading to interruption of SEC	29 (13.4)	10 (17.9)
* mean (sd), ** n (%)		

Figure 1: DA under SEC treatment in axSpA pts stratified by vaccination



	BL	w4	w16	w28	w40	w52
n=	260	183	168	115	88	58
n=	13	15	30	34	34	30

Der besondere Fall

FA.01

Wichtige Differentialdiagnose von rezidivierendem Bauchschmerz und Fieber

Elisabeth Märker-Herrmann[1], Ulrike Sixdorf[1]

[1]Wiesbaden, Rheumatologie, Immunologie, Nephrologie, Wiesbaden, Deutschland

---

Anamnese:

43- jährige türkische Pat., 2013 Immunthrombopenie post Infekt, 2018 Löfgrensyndrom. 2018 – 2019 mehrzeitige (stumme) Milzinfarkte, orale Antikoagulation für 1,5 Jahre. Ab 4/2021 Episoden von muskuloskelettalem und abdominellem Schmerz mit B-Symptomatik, Systementzündung, Erbrechen und Diarrhoen. 9/22 Niereninfarkt. 12/22 Leberblutung

Symptome:

seit 2018 Episoden von abdominellem Schmerz, Erbrechen, Übelkeit, Myalgien und Arthralgien, B-Symptomatik, Systementzündung

Befunde im Verlauf

4/21:
epigastraler Druckschmerz, Hepatosplenomegalie, Herz- Lungenstatus und neurologischer Befund regelrecht, keine mukokutanen Veränderungen. CRP 2,2mg/dl, HB 10,8g/dl, Leuko 12,1 /nl, Thrombo 232/nl, Ferritin 12ng/ml. E. coli- Zystitis. ÖGD und Koloskopie normal. CT- Abdomen: Milzinfarkte (bekannt)

7/21:
schmerzhafte Muskeln und Gelenke ohne Arthritiden, CRP 1,9 mg/dl. Immunserologie, Hepatitis B/C- und HIV-Serologie unauffällig. CT- Abdomen: neu→ kleines Aneurysma im Leberhilus. Doppler/Duplexsonografie: hilusnahe Okklusion der A. lienalis, extrahepatisches Aneurysma ca.11mm

4/22:
CRP 6,2 mg/dl, Fieber 38,6°C, Blut-, Stuhl- und Urinkulturen unauffällig. Molekulargenetik für Familiäres Mittelmeerfieber (FMF) und HLA-B51 negativ. Ausschluss von Lambliasis und M. Whipple. Echokardiografie normal.
Abdomen-CT: Befundkonstanz

9/22:

CRP 4,3mg/dl, Fieber 38,9°C, CT-Abdomen: neu → Niereninfarkt rechts, größenprogredientes Aneurysma (14 mm). Schädel-CT oB

12/22:
Blutungsschock bei subkapsulärer Leberblutung unklarer Ursache (HB 5,6g/dl, CRP 6,2mg/dl. CT: intaktes größenprogredientes Aneurysma der A. hepatica dextra (ca. 22 mm) aber Leberblutung anderer Lokalisation

Verlauf und Therapie:

Seit 2021 abdominelle Schmerzepisoden nach nosologisch unklaren Milzinfarkten. Ausschluss einer Gerinnungsstörung, befristete Antikoagulation für 1,5 Jahre. Hinzukommen von Gelenk- und Muskelschmerzen, B-Symptomatik und Systementzündung. FMF, chronisch- entzündliche Darmerkrankungen, Infektionen und eine Kollagenose waren auszuschließen; ein M. Behçet, ein autoinflammatorisches Syndrom oder eine Vaskulitis wurden vermutet. In 5/22 Therapiestart mit Prednisolon 1mg/kg KG plus Azathioprin; hoher Steroidbedarf. In 11/22 Wechsel auf Methotrexat. Im Dezember 2022 akutes Abdomen bei ätiologisch unklarer Leberblutung mit Notfalllaparotomie. In der postoperativen Angiografie neues Leberkapselaneurysma (blutend) und größenprogredientes, aber intaktes, extrahepatisches Aneurysma. Dieses wurde embolisiert.
Cyclophosphamidbolustherapie nun in 28-tägigem Intervall etabliert. Hierunter bis März 2023 Rückgang der Entzündungswerte, Steroidreduktion auf 10mg/d, Beschwerdefreiheit.

Fazit:

Die Symptome Fieber, Bauchschmerz, Gewichtsabnahme und muskuloskelettaler Schmerz können auf viele Krankheitsbilder verweisen. Im vorliegenden Kasus gelang die Diagnosestellung aufgrund der vaskulären Pathologien (Aneurysmen sowie Organinfarkte), welche typisch für das seltene Krankheitsbild sind. Neben infarktbedingten Organschäden ist das Risiko von Blutungen und Gefäßrupturen prognostisch bedeutsam.

Der besondere Fall

FA.02

Fieberschübe alle 6 Wochen...und mehr?

Franziska Jaenicke[1], Annelie Taha[1], Sophia Schröder[2], Stephan Borte[3], Maria Fasshauer[4]

[1]Klinikum St. Georg, Kinderrheumatologie , Leipzig , Deutschland
[2]Klinikum St. Georg, Leipzig, Deutschland
[3]Klinikum St Georg , Leipzig , Deutschland
[4]Klinikum St. Georg , Kinderrheumatologie, Immunologie, Leipzig , Deutschland

---

Vorgeschichte:

Vorstellung einer 14-jährigen Patientin mit rezidivierenden Fieberschüben seit circa 7 Monaten (meist 14 Tage nach Beginn der Menstruation); unabhängig davon Arthralgien an verschiedenen Gelenken sowie Myopathien sowie gelegentliche Allgemeinsymptome wie Übelkeit, Kopfschmerzen und Erbrechen. Ein Exanthem wurde nie beschrieben. Es erfolgten mehrfach ambulante Vorstellungen und stationäre Aufenthalte ohne nachweisbare infektiöse Foci für die Fieberschübe. Jedoch wurden wiederholt deutlich erhöhte Inflammationsparameter bestimmt.
In der Vorgeschichte finden sich eine Urticaria als Kleinkind (ohne Zusammenhang mit Fieber, Trigger nicht eruierbar), gehäuft konjunktivale Injektionen sowie ein bereits diagnostiziertes persistierendes Asthma bronchiale ohne nachgewiesene Allergien.
Familienanamnestisch besteht bei der Mutter der Verdacht auf ein inkomplettes Cogan Syndrom (Innenohrschwerhörigkeit beidseits, abdominelle Beschwerden, Arthralgien/ Myalgien, Fieberepisoden). Weitere Familienmitglieder weisen eine Hörminderung auf (Großvater ms, Cousine ms).

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Rezidivierende Fieberschübe bis 39,5°C (alle 6 Wochen für eine Dauer von ca 4-7 Tage) und hierbei jeweils deutlich erhöhten systemischen Inflammationsparametern (BSR, CrP, Leukozyten, Serumamyloid A, Calprotectin S 100 A8/A9) bei fehlendem infektiösen Fokus und anderer Fieberursachen. Begleitend Arthralgien, Hörminderung, Allgemeinsymptome.

Diagnostik:

Mehrfache Bestimmung der Inflammationsparameter im Fieberschub und im fieberfreien Intervall, Ausschluss infektiöser sowie weiterer Fieberursachen. Kein Nachweis genetischer Varianten für ein monogenes Fiebersyndrom. Ergänzende bildgebende Diagnostik: Sonografie (Gelenke, Abdomen und Gefäße), Echokardiografie, MRT des Schädels, Röntgen Thorax ohne Hinweise auf eine Arthritis oder Vaskulitis. HNO Konsil mit minimaler Hörminderung im Sinne einer Schallleitungskomponente (links

bis 1 kHz bei Hörschwelle von 30 dB, rechts bis 0,5 kHz bei Hörschwelle von 20 dB). In der Lungenfunktionsprüfung Nachweis einer leichten obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörung.

Therapie:

Bei anhaltenden deutlichen Zeichen der systemischen Inflammation Beginn einer Methylprednisolonstoßtherapie über 5 Tage mit anschließend oralem Prednisolon-Reduktionsschema und Einleitung einer Therapie mit IL-1-Rezeptorantagonist (Anakinra), initial mit 50 mg s.c, wegen weiterer Fieberschübe und systemischer Inflammation Dosiserhöhung auf 100 mg täglich s.c. bis aktuell 150 mg s.c. täglich.

Weiterer Verlauf:

Bisher gutes Ansprechen der höherdosierten IL1-Blockade mit ausgebliebenen Fieberschüben, rückläufigen systemischen Inflammationsparametern und Nachlassen der Arthralgien. Absetzen von Prednisolon war erfolgreich möglich. Eine erweiterte genetische Diagnostik der betroffenen Familienmitglieder steht aktuell noch aus

Offenlegungserklärung:

keine

Der besondere Fall

FA.03

Stolperfalle: Wie ein dickes Sprunggelenk die Diagnose einer Großgefäßvaskulitis ins Wanken brachte

Marcus von Deimling[1], Viktoria Schindler[1], Nils Venhoff[1]

[1]Uniklinik Freiburg - Department Innere Medizin, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Bei einer 57-jährigen Patientin besteht seit ca. 6 Jahren in der wiederholten MR-Angiographie (MRA) der bildmorphologische Verdacht einer Großgefäßvaskulitis, u.a. mit entzündlichen Wandveränderungen am proximalen Aortenbogen, einer Abgangsstenose der linken A. subclavia, deutliche Wandveränderungen der Aorta abdominalis und A. renalis beidseits mit teils höhergradigen Stenosierungen. Aufgrund begleitender Entzündungskonstellation (CRP max. 34,2 mg/l) erfolgten wiederholte Glukokortikoidpulsbehandlungen, bei unzureichendem Ansprechen wurde nach 12 Monaten eine IL6-Rezeptorblockade mit Tocilizumab (162mg 1x/Woche) eingeleitet. Auch unter dieser Therapie zeigten sich progrediente aortale Gefäßveränderungen, die zu einer Stentimplantation in der distalen Bauchaorta führten. Die Gefäßmanifestationen in den anderen Lokalisationen zeigten sich MRA-morphologisch stabil.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Die Patientin berichtete eine seit Jahren progrediente Gangunsicherheit mit Stolperneigung und Missempfindungen der unteren Extremität. Hinweise auf eine postinterventielle Minderperfusion der Beine oder eine peripher neurologische Schädigung ergaben sich nicht. Eine Schädel-MRT zeigte bis auf eine diskrete Aufhellung im Pons keine Auffälligkeit. Bei unklarer Verdickung des rechten Sprunggelenks ohne sicheres Trauma-Ereignis erfolgte eine MRT, die neben einer kleinen subchondralen Fissur am Talus eine ungewöhnliche Signalalteration des Knochenmarks zeigte.

Diagnostik:

Im konventionellen Röntgen der unteren Extremität zeigten sich symmetrische Skelettveränderungen der Diaphysen mit Aussparung der Epiphysen. Histopathologisch zeigte sich eine nahezu vollständige Nekrose des kortikospongiösen Knochens, molekularpathologisch erfolgte der Nachweis einer BRAF-Mutation (p.V600E).

Therapie:

In Zusammenschau des pathognomonischen röntgenologischen und genetischen Befunds wurde die Diagnose einer Erdheim-Chester Erkrankung (ECD), einer nicht-Langerhans'schen Histiozytose, gestellt. Die Reevaluation bildgebender Diagnostik vergangener Jahre ergab multiple Weichgewebsvermehrungen, u.a. im Bereich der Koronararterien, welche mit dem Vorliegen einer ECD mit vaskulärer Beteiligung vereinbar sind. Gemeinsam mit der Hämatoonkologie wurde jetzt die Therapie mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib eingeleitet.

Weiterer Verlauf:

Eine klinische Beurteilung wird zeitnah, die bildmorphologische Reevaluation in wenigen Monaten erfolgen. Die Prävalenz der ECD ist unbekannt. Seit 1930 wurden mehr als 500 Fälle beschrieben, mit teils unterschiedlichen klinischen Manifestationen. Häufig werden neben der typischen Knochenbeteiligung Wandauffälligkeiten der Aorta, Koronar- und Nierenarterien beschrieben. Dieser Fall zeigt eindrücklich, wie seltene Erkrankungen klinische Symptome von rheumatischen Erkrankungen imitieren, zur falschen Diagnose und möglicherweise fehlerhafter Therapie führen können. Erst durch die konsequente Abklärung eines Zufallsbefunds in einer anderweitig indizierten Bildgebung konnte die korrekte Diagnose gestellt werden.

Offenlegungserklärung:

Keine Interessenskonflikte.

Der besondere Fall

FA.04

Glossodynien als Frühzeichen einer folgenschweren Erkrankung

Reinhard Voll[1], Nils Venhoff[1], Karl-Moritz Schröder[2], Ilona Jandova[1], Markus Zeisbrich[1], Sylvia Timme-Bronsert[2]

[1]Universität Freiburg, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland
[2]Universität Freiburg, Department Pathologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Eine internistisch gesunde 67-jährige Patientin hatte im Oktober einen Infekt der oberen Atemwege.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Die Patientin stellte sich wegen neu aufgetretener Dysphagie und insbesondere bei der Nahrungsaufnahme auftretenden starken Zungenschmerzen (Glossodynie) in der HNO-Klinik vor.

Diagnostik:

Inspektorisch zeigte sich eine gelblich verfärbte Zunge mit atrophen und nekrotischen Arealen, endoskopisch bestand der Verdacht auf eine obstruierende Vallekulazyste. Ein CT Schädel mit Kontrastmittel zeigt einen unauffälligen Befund. Laborchemisch fielen eine Leukozytose (16 Tsd/µl) und eine Thrombozytose (500 Tsd/µl) bei erhöhtem CRP (112 mg/l) auf. Eine Panendoskopie konnte die Diagnose einer Vallekulazyste nicht bestätigen, die histologische Untersuchung der obstruierenden Raumforderung zeigte eine eitrig-granulierende und ulzerierende Mukositis ohne Malignitätshinweise. Am Folgetag wurde ein nekrotisches Areal der vorderen Zunge von der Patientin verschluckt.

Therapie:

Die Patientin wurde mit Ibuprofen, Pantoprazol und einer oralen Antibiose aus der HNO-Klinik entlassen.

Weiterer Verlauf:

Bei der HNO-ärztlichen Kontrolluntersuchung nach 6 Wochen zeigten sich weiterhin erhöhte Entzündungsparameter. Bei neu aufgetretener Sehstörung wurden bei V.a. Riesenzellarteriitis eine Temporalarterienbiopsie veranlasst und eine hochdosierte intravenöse Therapie mit Methylprednisolon

(250mg/Tag) eingeleitet. Die farbkodierte Duplexsonographie und eine MR-Angiographie mit Black-Blood Sequenzen zeigten charakteristische vaskulitische Gefäßwandveränderungen an der linken Arteria vertebralis und beidseits an der Arteria temporalis superficialis. Nebenbefundlich zeigten sich supra- und infratentoriell mehrere akute bis subakute cerebrale Ischämieareale mit Hinweisen auf Schrankenstörungen, so dass die vorübergehende Überwachung auf der neurologischen Stroke Unit erfolgte.

Die histopathologische Auswertung der Temporalarterienbiopsie bestätigte die bereits klinisch und bildgebend gestellte Diagnose einer Riesenzellarteriitis mit chronisch-aktiver Arteriitis mit Hyperplasie der Tunica intima, fokaler Fragmentation der Lamina elastica interna und Nachweis mehrkerniger Riesenzellen. Anschließend wurde eine steroideinsparende Behandlung mit dem IL6-Rezeptorblocker Tocilizumab eingeleitet.

Die Entzündung der Arteria lingualis ist eine seltene, jedoch bereits vielfach beschriebene Manifestation der kraniellen Riesenzellarteriitis. Diese sollte auch HNO-Ärzten und Zahnärzten als Differentialdiagnose bei Glossodynien bekannt sein, um frühzeitig die RZA zu diagnostizieren und irreversible Schäden durch Zungennekrosen oder Visusverlust zu vermeiden.

Der besondere Fall

FA.05

Das Unheil kam geflogen

Anna Meinecke[1], Luise Kuske[1], Timo Wolf[3], Georg Behrens[1], Zhejia Tian[2], Torsten Witte[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Deutschland
[2]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren und Hochdruckerkrankungen, Hannover , Deutschland
[3]Universitätsklinik Frankfurt, Klinik für Infektiologie, Frankfurt am Main, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Ein 45-jähriger Mann ohne Reiseanamnese stellte sich im Juli 2022 mit Fieber, Vigilanzminderung und allgemeiner Zustandsverschlechterung vor. Unter dem Verdacht einer bakteriellen Infektion erfolgte eine antibiotische Therapie mit Tazobactam, später eine Eskalation auf Meropenem und Vancomycin. Nach Entfieberung wurde der Patient entlassen, kurz danach aber mit erneutem Fieber in unserer Klinik aufgenommen.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

B-Symptomatik mit Fieber bis 40°C, Nachtschweiß, Gewichtsverlust von 20 kg, unklare Enzephalopathie.

Diagnostik:

Klinische Untersuchung: Sprechdyspnoe, Vigilanzminderung und stark reduzierter Allgemeinzustand.
Bildgebung (CT-Thorax-Abdomen): Hepatosplenomegalie, darüber hinaus kein Entzündungsfokus oder Hinweis auf ein Malignom.
Saxon-Schirmer-Test: Xerophthalmie und Xerostomie
Labor: SS-A Antikörper, IgA- und IgG-Antikörper gegen alpha-Fodrin. Panzytopenie, Ferritin > 3000 µg/L, sIL2-Rezeptor 12.325 kU/L, Hypertriglyceridämie, Hypofibrinogenämie
Neurologische Diagnostik, eingeleitet wegen einer Vigilanzminderung mit Wortfindungsstörungen, einem einmaligen fokalen Krampfanfall sowie einer sensiblen Ataxie: cCT und cMRT ohne wegweisenden Befund, in der Liquordiagnostik leicht erhöhte Zellzahl mit 18 Zellen/µL ohne Erregernachweis.

Zwischendiagnosen
Primäres Sjögren-Syndrom mit Nachweis von Antikörpern gegen SSA/SSB und objektiver Mund- und Augentrockenheit sowie eine sekundäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) mit 6/8 erfüllten HLH-Kriterien.

Verlauf
In dem während eines Frührezidivs der HLH durchgeführten Blutausstriches fiel schließlich Plasmodium falciparum mit einem Plasmodienbefall von 15 % auf.
Bei fehlenden Auslandsaufenthalten aber Arbeit auf dem Vorfeld eines deutschen Flughafens handelt es sich um eine selten auftretende Airport-Malaria.

Therapie:

Artesunat i.v. für drei Tage, gefolgt von Atovaquon/Proguanil für weitere drei Tage.
Die HLH wurde mit einem SDH-Stoß über drei Tage zusammen mit einer Immunglobulin-Gabe von 2 g/kgKG über 4 Tage therapiert, gefolgt von Dexamethason entsprechend des HLH-1994 Protokolls mit 10 mg/m2 KOF pro Tag (ohne Etoposid).

Weiterer Verlauf:

In der Recherche gelang die örtliche und zeitliche Verbindung zu zwei weiteren Malaria-Fällen. Zudem erfolgte die Anzeige des Verdachts auf eine Berufserkrankung. In einer Rehabilitationsklinik führte der körperliche Wiederaufbau zu einem sehr gutem Allgemeinzustand.

Quellenangaben:

Keine

Offenlegungserklärung:

keine

Der besondere Fall

FA.06

Von der Haut zur Lunge – Der klinische Blick vermutet, das Labor bringt Gewissheit.

Julia Kühnöl[1], Christoph Schäfer[1], Gernot Keyßer[1]

[1]Universitätsklinik Halle (Saale), Rheumatologie, Klinik für Innere Medizin II, Halle (Saale), Deutschland

---

Vorgeschichte:

Drei Patient*innen mit Hauteffloreszenzen der Fingerstreckseiten und Dyspnoe wurden in der rheumatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Halle (Saale) vorgestellt.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Patient 1 (männlich, 50 Jahre alt) entwickelte eine ausgeprägte körperliche Schwäche, persistierend erhöhte Entzündungsparameter und Fieber. Im weiteren Verlauf traten livide Papeln der Fingerstreckseiten, schmerzhafte orale Ulzera sowie ein Dekubitus am Steiß hinzu.
Patient 2 (männlich, 73 Jahre alt) fiel mit zunehmender Vergesslichkeit, Muskelabbau bis zur Bettlägerigkeit und Gewichtsverlust auf. Weiterhin manifestierten sich zyanotische Akren und flächig rote Papeln an den Handrücken und Fingern.
Patientin 3 (weiblich, 65 Jahre alt) wurde aufgrund starker Abgeschlagenheit, netzartigen lividen Hautveränderungen der Oberschenkel (Livedo racemosa) und livid-rötlichen Plaques der dorsalen Anteile der Hände zugewiesen.
Alle drei Patient*innen berichteten von einer zunehmenden Belastungsdyspnoe, welche sich über einen kurzen Zeitraum von wenigen Monaten eingestellt hatte.

Diagnostik:

In der körperlichen Untersuchung wurde bei Patient 1 und 2 eine deutliche Sklerophonie festgestellt, welche sich CT- morphologisch als interstitielle Lungenerkrankung (ILD) mit UIP-Muster darstellte. Patientin 3 wies in der Computertomografie des Thorax eine Alveolitis auf.
Alle drei Betroffene hatten normale oder minimal erhöhte Muskelenzyme im Labor, das CRP zeigte sich normwertig oder mittelgradig erhöht. In der ANA-Diagnostik wurde bei jedem Patienten ein Auto-Antikörper gegen das Melanoma-differentiation-antigen – 5 (MDA-5) gefunden.

Therapie:

Die Therapie umfasste in allen Fällen eine Immunsuppression mit Kortikosteroiden intravenös. Patient 1 und Patientin 3 wurden weiteren Therapien (unter anderem Plasmapherese, Mycophenolat mofetil, Rituximab, Cyclophosphamid) zugeführt.

Weiterer Verlauf:

Patient 1 und Patientin 3 stabilisierten sich durch die etablierten Therapien im Verlauf, wobei bei Patient 1 eine ausgedehnte Lungenfibrose fortbesteht, die mit Nintedanib behandelt wird. Eine dauerhafte Sauerstoffsupplementation ist in Fall 1 notwendig. Weiterhin entwickelten Patient 1 und Patientin 3 eine pulmonal-arterielle Hypertonie, deren Therapie PDE-5- und/oder Endothelin-Rezeptor-Inhibitoren umfasst. Patient 2 verstarb nach wenigen Tagen.
MDA-5-positive Patienten entwickeln eine Sonderform einer Dermatomyositis, die amyopathisch oder nur mit geringen Muskelsymptomen verläuft, jedoch eine rasch progrediente ILD entwickelt. Die Mortalität ist hoch, eine intensive Immunsuppression erforderlich, jedoch nicht immer erfolgreich.

Der besondere Fall

FA.07

Severe and definite chronic rheumatic disease goes undiagnosed for years. Social aspects as decisive risk factors?

Nils Craig-Müller[1], Ina Caroline Rump[1], Cornelia Glaser[1], Nils Venhoff[1]

[1]Freiburg im Breisgau, Innere Medizin, Rheumatologie und klinische Immunologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland

---

Vorgeschichte:

A 35-year-old male with migration background presented to a peripheral hospital with weakness in the left arm and chest pain. The neurological examination showed a left-sided paresis. A CT-Scan showed ischemic white matter lesions possibly caused by an embolism. Further diagnostic showed a significantly reduced ejection fraction and thrombosis in the apex of the heart. A coronary intervention showed multi-vessel coronary artery disease; stents were placed and medical therapy for heart failure was initiated. The cardiac problems were seen as secondary to alcoholism. Several months later, the patient presented to the same hospital with knee pain.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Following transfer to our clinic the patient presented with extensive knee pain and swelling; incidentally, the patient showed an extensive kyphosis of the thorax.

Diagnostik:

The mobility of the spinal column was significantly reduced. When lying down the patient could not place his head on the bed. A systolic murmur was auscultated. Laboratory tests showed an elevated CRP (89 mg/L) and ProBNP (1.966 pg/ml). A joint aspiration showed an increased number (13.500/µl) of predominantly granulocytic leucocytes (88%). Examination for crystals and bacteria was unremarkable. X-rays of the sacroiliac joints and spinal column showed significant ankylosis as well as syndesmophytes, respectively. Occiput to wall distance was 30 cm. Pain was 6/10 on VAS (however, ambulation due to pain was severely restricted). The patient history was notable for significant back pain since adolescence. Ankylosing spondylitis was diagnosed.

Therapie:

Due to the advanced disease a TNF-inhibitor (Adalimumab) with low-dose prednisone (10 mg/day) because of the peripheral arthritis were initiated.

Weiterer Verlauf:

After beginning therapy the pain improved significantly. Looking back, (as a rheumatologist) the diagnosis of ankylosing spondylitis is obvious; yet how could the disease progress so far? As a member of an ethnic minority (as well alcoholism), the patient belongs to two marginalized groups. Studies have shown such patient groups frequently receive substandard care. We interpret the cardiac symptoms as an extraarticular manifestation of ankylosing spondylitis. The patient's alcohol abuse may have stopped the further search for an explanation of his symptoms through anchoring bias. This case highlights how even currently, advanced disease with life-threatening manifestation can develop.

Quellenangaben:

1 Biesbroek PS, Heslinga SC, Konings TC, et al. Insights into cardiac involvement in ankylosing spondylitis from cardiovascular magnetic resonance. Heart 2017;103:745-752.

2 Chauhan, A., Walton, M., Manias, E. *et al.* The safety of health care for ethnic minority patients: a systematic review. *Int J Equity Health* **19**, 118 (2020). https://doi.org/10.1186/s12939-020-01223-2

Offenlegungserklärung:

keine Interessenskonflikte

Der besondere Fall

FA.08

Therapierefraktärer muskuloskelettaler Schmerz – es muss nicht immer Rheuma sein

Melanie Huber[1], Uwe Lange[1], Ulf Müller-Ladner[1], Ingo H. Tarner[1]

[1]Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin , Bad Nauheim , Deutschland

---

Vorgeschichte:

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:
Patient 1
Ein 61-jähriger Patient mit Dermatomysitis in Remission unter Azathioprin stellte sich wegen seit 2 Wochen stark zunehmender Lumbal- und Abdominalschmerzen mit bewegungs- und lageabhängiger Exacerbation vor. Schmerzbedingt war nur eine liegende oder stehende Position möglich, Sitzen allenfalls für wenige Minuten Diverse Analgetika erbrachten keine ausreichende Schmerzlinderung. Ein neurologisches Defizit war nicht nachweisbar. Pathologische Laborparameter umfassten CK (486 U/l), NT-pro-BNP (533 pg/ml), Troponin (23 pg/ml), Serumeiweiß (12,6 g/dl), Kreatinin (1,45 mg/dl), GFR (52 ml/min) und BKS (99 mm/h). Normwertig waren CRP, AP, TSH, Lipase, Laktat und PSA. Trotz erhöhter kardialer Parameter und ergab sich kein echokardiographisches Korrelat. Bei diffusem Klopfschmerz der LWS zeigte sich nativradiologisch nur eine alte Sinterungsfraktur von BWK 7 mit Keilwirbelbildung. Ein MRT zeigte keine Zeichen einer frischen Fraktur, Bandscheibenprotrusion oder Spinalkanalstenose, jedoch eine disseminierte Knochenmarkinfiltration sämtlicher Wirbelkörper einschließlich der Quer- und Dornfortsätze. Eine Elektrophorese der Proteine bestätigte bei Nachweis einer monoklonalen Gammopathie vom Typ IgG kappa (4,1 g/dl) die Diagnose eines multiplen Myeloms.

Patient 2

Ein 85-jähriger Patient wurde unter dem Verdacht auf Polymyalgia rheumatica vorgestellt wegen seit Wochen zunehmenden, diffusen Schmerzen und intermittierend subfebrilen Temperaturen. Klinisch als auch sonographisch ergaben sich keine Hinweise auf eine Arthritis, Bursitis oder Riesenzellarteriitis bei deutlich erhöhten Spiegeln für CRP (12 - 22 mg/dl), Ferritin (>1600 ng/ml), GGT und AP (max. 219 U/l) sowie einer makrozytären Anämie (Hb 9,5 g/dl). Eine Elektrophorese der Proteine und der PSA-Spiegel (2,6 ng/ml bei Z.n. TUR Prostata) waren normwertig. Bei fehlendem Ansprechen auf Analgetika (Metamizol, Paracetamol, Tilidin) und zuletzt auch einen Prednisolonstoß erbrachte eine CT des Körperstamms keine Auffälligkeit. Erst eine PET-CT zeigte eine multifokale skelettale Traceranreicherung in Wirbelsäule, Sternum, Humeri und Femora sowie eine kleine Raumforderung im rechten Lungenoberlappen, so dass von einem Bronchialcarcinom mit diffuser Metastasierung auszugehen ist.

Diagnostik:
Muskuloskelettale Schmerzen stellen mit Abstand das häufigste Leitsymptom in der Rheumatologie dar. Die vorliegenden Fälle illustrieren jedoch, dass die Schmerzursache nicht immer rheumatisch-entzündlich oder osteoporotisch ist, und zur Klärung der Genese bei Unklarheit auch aufwendige bildgebende Techniken herangezogen werden sollten. Wegweisend für eine solche Diagnostik war in beiden Fällen die ungewöhnliche Intensität und Therapierefraktärität der Schmerzen, die den besonderen Verdacht des Untersuchers wecken sollte.

Der besondere Fall

FA.09

Rätselhafte Lungeninfiltrate unter B-Zell-Depletion mit Rituximab

Melanie Huber[1], Kirsten Bress[2], Kai Arne Nickolaus[3], Süreyya Kaya[4], Katharina Madlener[5], Ingo H. Tarner[1], Uwe Lange[1], Ulf Müller-Ladner[1]

[1]Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin , Bad Nauheim, Deutschland
[2]Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Labormedizin und Krankenhaushygiene, ärztliche Leitung des Antibiotic Stewardship, Bad Nauheim, Deutschland
[3]Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Allgemeine und Onkologische Pneumologie, Bad Nauheim, Deutschland
[4]Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. Chirurgische Intensivstation, Bad Nauheim, Deutschland
[5]Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Labormedizin und Krankenhaushygiene, Bad Nauhem, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:
Im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion entwickelte eine 55-jährige Patientin unter Rituximab- und Leflunomid-Therapie bei langjährigem Sjögren-Syndrom (chronische Sinusitis, Bronchitis, Arthritis) tägliche Fieberschübe und trockenen Husten.

Diagnostik:

Bei erhöhtem CRP (6,5 mg/dl) waren mittels CT nur diskrete Milchglasveränderungen und Konsolidierungen (DD Infektresiduen) nachweisbar. Bei ausbleibendem Ansprechen auf Moxifloxacin besserte Prednisolon 50 mg/d den klinischen Zustand. Bei überraschender SARS-CoV2-Viruspersistenz in der PCR (CT-Wert 27) trotz negativen Schnelltests wurde einmalig Sotrovimab verabreicht.
Trotz initialer Besserung trat nach 4 Wochen erneut afebrile Belastungsdyspnoe auf, die nach Labor (NT-pro-BNP 4280 pg/ml, Troponin T 32 pg/ml) und MRT auf eine Peri-Myokarditis zurückzuführen war. Eine Teilremission wurde unter pausierter Leflunomid-/Rituximab-Therapie durch eine mehrwöchige Prednisolongabe erreicht. Die SARS-CoV-2-PCR war weiterhin positiv (CT-Wert 21).

Therapie:

Nach 3 Wochen kam es erneut zu afebriler, progredienter Belastungsdyspnoe mit Hypoxämie bei persistierend positiver SARS-CoV-2-PCR (CT-Wert 27, Genomsequenzierung B5.2.1), jedoch

regredienten Herzenzymen. In der CT zeigten sich ausgedehnte Infiltrate (betont apiko-subpleural), die trotz Antibiose (Meropenem, Ciprofloxacin) innerhalb einer Woche zunahmen mit wechselnden Lokalisationen. Die mikrobiologische Diagnostik (Lavage, Blutkulturen, universelle Sepsis-PCR) blieb negativ. Unter dem Verdacht auf eine kryptogen organisierende Pneumonie (COP) erbrachte ein Prednisolonstoß (250 mg/d) ein partielles Ansprechen, jedoch kam es zu einer schweren akuten Hypoxämie mit dem Bild eines ARDS, das durch High-Flow-O2-Therapie, Negativbilanzierung, fortgesetzt Prednisolon (50 mg/d) und Gabe von Remdesivir gebessert wurde. Differenzialdiagnostisch wurde eine reaktivierte COVID-Pneumonie bei chronischem Trägerstatus oder eine Virus-induzierte atypische COP, weniger eine pulmonale Manifestation der Kollagenose diskutiert.

Weiterer Verlauf:

Nach der intensivmedizinischen Therapie war die SARS-CoV-2-PCR nur vorübergehend negativ, wurde aber kurzfristig erneut positiv, so dass eine individuelle Entscheidung zu einer zweiten Remdesivir-Therapie getroffen wurde bei a.e. chronischem SARS-CoV-2-Trägerstatus unter B-Zell-Hemmung. Unter Prednisolon-Reduktion und pneumologischer Rehabilitation benötigte die Patientin im Verlauf keinen Sauerstoff mehr und blieb erstmals nach 5 Monaten dauerhaft SARS-CoV-2-negativ in der PCR.

Der besondere Fall

FA.10

Infection or inflammation - that's the question here

Robert Eckert[2], Cornelia Eckert[1], Christian Löffler[1 1], Bernhard Hellmich[1]

[1]medius Klinik Kirchheim, Abteilung Innere Medizin und Rheumatologie, Kirchheim, Deutschland
[2]Onkologische Schwerpunktpraxis Esslingen, Onkologische Schwerpunktpraxis Esslingen, Esslingen am Neckar, Deutschland

---

History:

A now 68 years old man was diagnosed with Waldenström's macroglobulinemia (WM) and lymphoplasmocytic lymphoma in 2010. Due to progressive anemia and increasing IgM (58 g/l), he received bendamustine/rituximab in 2011. Fludarabine was applied for progressive disease 2015; a subsequent partial remission (PR) was short-lived. In 2016, at an IgM of 34.7 g/l and a Hb of 9.8 g/dl, ibrutinib 420 mg was started and continued until March 2022 when it was stopped due to suspected heart failure after having reached and maintained a PR with elevated IgM (12-21 g/l).

Cardinal symptom by manifestation of disease

On day 2 after stopping ibrutinib, the patient reported headache, palpitations, fever (38.9 °C), dry cough, shortness of breath, generalized arthralgia, and malaise. Despite antibiotic therapy, the patient's temperature continued to range between 38.0-39.5°C.

Diagnostics:

On admission mild pancytopenia, a CRP of 176 mg/l, ferritin of 351 ng/ml, and IgM of 33.1 g/l were present. An extensive workup for infectious disease was unremarkable. Serologies and PCRs for viral hepatitis, HIV, EBV, CMV, HSV-1/-2, SARS-CoV-2 were negative, as were ANA, ENA, C3, C4 ANCA. FDG-PET-CT showed bilateral tracer uptake in the pleural cavities but no evidence of malignancy, abscesses or large vessel vasculitis.
Bone marrow biopsy showed 50% infiltration by lymphoplasmocytic lymphoma, no evidence of hemophagocytosis (HLH), MYD88 L265P mutation, and CXCR4 wild type. The HScore for reactive HLH was 94 points (very low probability).

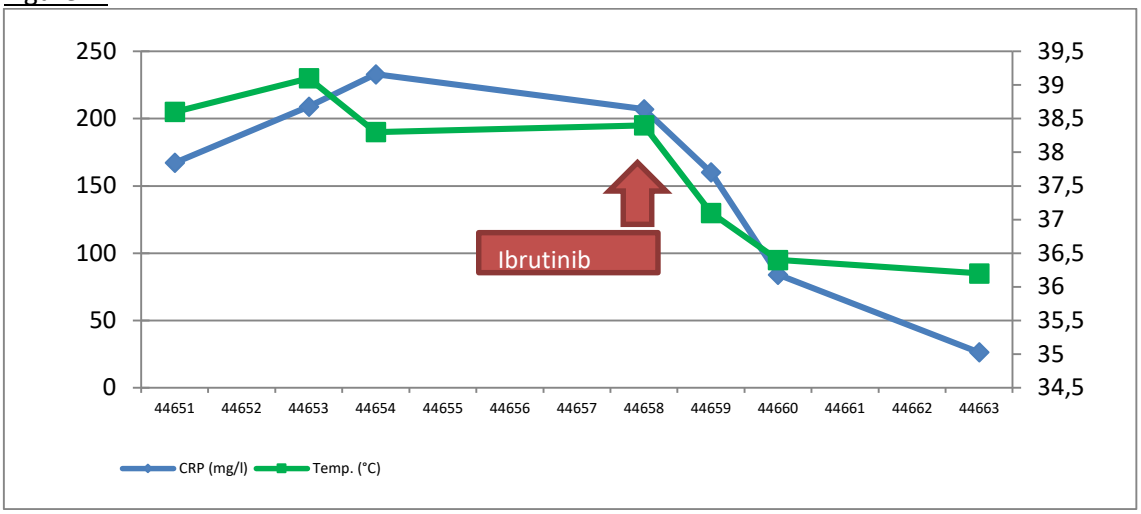
Table 1:

	Reference range	On admission	Before discharge
Leukocytes	4.4-11.3/nl	3.9	3.6
Neutrophils	1.63-6.96/nl	3.2	1.87
Lymphocytes	1.09-2.99/nl	0.18	1.22
Monocytes	0.2-0.8/nl	0.5	0.45
Eosinophils	0.03-0.4/ nl	0.0	0.01
Basophils	< 0.08/nl	0.01	0.02
Hemoglobin	14-17.5 g/dl	9.7	9.1
Thrombocytes	150-450/nl	129	160
Sodium	135-145 mol/l	136	140
Potassium	3.6-4.8 mmol/l	3.7	3.5
Creatinine	0.81-1.44 mg/dl	1.0	0.8
eGFR (CKD-EPI)	70-115 ml/min	77	91
CK	< 170 U/l	777	59
AST	< 35 U/l	90	67
ALT	< 45 U/l	18	111
AP	< 55 U/l	77	187
LDH	< 248 U/l	206	217
CRP	0.068-8.2 mg/l	176	26.4
Procalcitonin	< 0.5 ng/ml	0.21	
IgM	40-230 mg/dl	3306	
IgG	700—1600 mg/dl	469	
IgA	70-400 mg/dl	17	

Therapy:

Piperacillin/tazobactam and roxithromycin were ineffective and therefore discontinued. After completing the diagnostic workup ibrutinib 420 mg/d was resumed.

Figure 1:



Further course:

All symptoms abated within 2 days after reinstitution of ibrutinib, CRP levels dropped to 26 mg/l.
The Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor ibrutinib is a standard 2nd line treatment for WM. The patient's clinical presentation was strongly suggestive of an autoinflammatory disease resembling adult-onset Still's disease. Because of prompt recovery after reinstitution of ibrutinib, the diagnoses of ibrutinib withdrawal syndrome was established.
In everyday practice, immunological withdrawal syndromes seem under-recognized and are even not mentioned in the prescribing information. Since BTK inhibitors suppress inflammatory cytokines and since WM triggers IL-1 pathways a mode of action for this disease can be provided.

Quellenangaben:

1 Yamaguchi M. et al., J Rheumatol. 19:424-30, 1992

2 Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, Dubeau T, Severns P, Treon SP. Ibrutinib withdrawal symptoms in patients with Waldenström macroglobulinemia. Haematologica. 2018 Jul; 103(7): e307–e310.

3 Niemann CU, Herman SE, Maric I, et al. Disruption of in vivo Chronic Lymphocytic Leukemia Tumor-Microenvironment Interactions by Ibrutinib–Findings from an Investigator-Initiated Phase II Study. Clin Cancer Res. 2016;22(7):1572–1582.

4 Ni H, Shirazi F, Baladandayuthapani V, Lin H, Kuiatse I, Wang H, Jones RJ, Berkova Z, Hitoshi Y, Ansell SM, Treon SP, Lee HC, Wang Z, Davis RE, Orlowski RZ. Targeting Myddosome Signaling in Waldenström's Macroglobulinemia with the Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 1/4 Inhibitor R191. Clin Cancer Res. 2018 Dec 15;24(24):6408-6420.

Offenlegungserklärung:

None to be declared

Der besondere Fall

FA.11

Wer sind die Übeltäter?

Viktoria Schindler[1], Philipp Mathé[2], Cornelia Glaser[1], Katja Schmidt[3], Ahmad Mohammed[4], Tilman Schultze[4], Reinhard Voll[1], David Pauli[5], Franziska Schauer[5], Tobias Eisenberg[6]

[1]Department Innere Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Freiburg, Deutschland
[2]Department Innere Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Infektiologie, Freiburg, Deutschland
[3]Deutsches Krebsforschungszentrum , Mikrobiologische Diagnostik, Heidelberg, Deutschland
[4]Hessisches Landeslabor, Bereich Bakteriologie und Mykologie, Gießen, Deutschland
[5]Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Freiburg, Deutschland
[6]Hessisches Landeslabor, Abteilung Veterinärmedizin, Freiburg, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Eine 32-jährige Patientin stellte sich notfallmäßig mit starken Myarthralgien beider Oberarme, Schulter-, Sprung- und Handgelenke vor. Eine Woche zuvor habe sie wässrige Diarrhoe, Schüttelfrost, Gliederschmerzen und Fieber bis 38,2°C entwickelt. Eine Erregersuche inklusive Blut-, Urin- und Stuhlkulturen war initial negativ. Bei V.a. reaktive Polyarthritis nach gastrointestinalem Infekt wurden NSAR und eine Steroidstoßtherapie mit 20mg Prednisolon begonnen. Die Patientin wurde nach Beschwerdebesserung unter Therapie entlassen.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Am Tag nach Entlassung entwickelte die Patientin eine einzelne nicht-juckende, blass erythematöse Papel an der Fußsohle mit im Verlauf Dissemination an den Handflächen, Fußsohlen sowie vereinzelt an Armen, Beinen und im Gesicht. Die Myarthralgien waren unter Steroidtherapie zwar rückläufig, allerdings weiterhin vorhanden. Das Krankheitsgefühl mit Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit, Schüttelfrost und die subfebrilen Temperaturen hielt unter Steroidtherapie an.

Diagnostik:

Es fiel eine Entzündungskonstellation mit Neutrophilie und CRP-Erhöhung (bis 125mg/l) ohne relevantes Procalcitonin und eine leichte Leberwerterhöhung auf. Klinisch wurde eine Peritendinitis der langen Bizepssehnen und eine Bursitis beider Schultergelenke festgestellt. Rheumafaktor, Anti-CCP-Antikörper, ANA und ANCA waren negativ. In Folgeblutkulturen wurden gramnegative Stäbchen in der aeroben (DTP 22h) und anaeroben Flasche (DTP 3d 20h) isoliert, die in der Massenspektrometrie als *Streptobacillus moniliformis* identifiziert wurden. Echokardiographisch wurde eine Vegetation der

Aortenklappe nachgewiesen, womit bei positiven Kriterien nach Duke mit 1 Major- und 2-3 Minorkriterien die Diagnose eines Rattenbissfiebers mit Aortenklappenendokarditis gestellt wurde. Die Diagnose wurde bei Nachweis hochtitriger spezifischer IgM- und IgG-Antikörper bestätigt. Anamnestisch gab die Patientin an drei Farbratten (*Rattus norvegicus*) zuhause zu halten.

Therapie:

Nach Diagnosestellung wurde eine Antibiose mit 4x5 Mio. IE/Tag i.v. über 14 Tage verabreicht und bei unkompliziertem Verlauf nach 14 Tagen auf 4x1g Amoxicillin für weitere 4 Wochen oralisiert. Die Steroidtherapie wurde rasch getapert.

Weiterer Verlauf:

Zwei Wochen nach beendeter Therapie war die Patientin vollständig beschwerdefrei, die Vegetation konnte nicht mehr nachgewiesen werden, Folgeblutkulturen blieben negativ. Die Ratten wurden auf Wunsch der Patientin eingeschläfert.
Rattenbissfieber ist eine seltene, infektiologische Erkrankung, die aufgrund des schwierigen Erregernachweises und der geringen Awareness der Erkrankung schwer zu diagnostizierten ist. Da die Symptomatik anderen entzündlichen Arthritiden stark ähneln kann, kann es zu Verzögerungen in der Diagnosestellung kommen. Aufgrund der teils hohen Mortalität ist es wichtig die Wahrnehmung dieser Erkrankung im klinischen Alltag zu erhöhen.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Der besondere Fall

FA.12

2 Brüder mit Autoinflammation und Immundefizienz seit der Geburt

Elisa-Marie Intert[1]

[1]Klinikum Bad Bramstedt , Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Bad Bramstedt , Deutschland

---

Vorgeschichte:

Wir stellen den Fall zweier Brüder vor, die seit der Geburt unter verschiedenen Symptomen leiden und sich insgesamt mit einer deutlichen kognitiven Einschränkung präsentieren. Beide Patienten kamen als Frühgeburt und mit transfusionspflichtiger Anämie auf die Welt. Sie erlitten bereits in der frühen Kindheit zerebrale Insulte. Aufgrund einer durch die ZNS-Schädigung verursachten Spastik sind beide Brüder nur im Rollstuhl mobil. Klinisch führend sind rezidivierende Fieberschübe, die mehrere Tage anhalten, bei zusätzlich deutlich erhöhter Infektneigung. Laborchemisch lassen sich sowohl eine Leukopenie als auch eine Anämie nachweisen bei chronischer Erhöhung der Entzündungsserologie. Außerdem lag bei beiden Brüdern ein Immungloubulinmangel vor, der bei dem Jüngeren persistiert.
Beide Patienten weisen eine Splenomegalie auf. Bei dem Jüngeren liegt zusätzlich eine Hepatopathie mit portaler Hypertension und Ösophagusvarizen vor. Die Genese ist a.e. als medikamentös toxisch zu werten.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Leukopenie mit Infektneigung, Fieberschübe, kognitive Einschränkung

Diagnostik:

Humangenetische Diagnostik 2022: Nachweis einer neuartigen Variante (c.1552G>A; p.Ala518Thr) im Toll-Like-Rezeptor-8-Gen (TLR 8).
Die Mutation wird X-Chromosomal vererbt. Die Mutter der beiden Brüder ist Trägerin der Mutation.

Therapie:

Der ältere Bruder hat initial bei V.a. das Vorliegen einer Polyarteriitis nodosa Cyclophosphamid erhalten. Die Therapie war ohne Effekt und es kam zu rezidivierenden zerebralen Insulten. Nach Therapieumstellung auf Azathioprin wurde die Therapie aufgrund von Unverträglichkeit nicht weitergeführt. Mycophenolat-Mofetil wurde bei persistierender Leukopenie beendet. Seit 2013 erhält der ältere Bruder Infliximab.
Bei ähnlichem klinischem Verlauf wurde auch bei dem jüngeren Bruder Infliximab eingeleitet. Da der Patient nach der ersten Gabe eine schwere anaphylaktische Reaktion erlitt, wurde die Therapie 2018 auf Adalimumab umgestellt. Aufgrund des persistierenden Immunglobulinmangels werden dem jüngeren Bruder außerdem regelmäßig intravenöse Immunglobuline verabreicht.

Weiterer Verlauf:

Toll-Like-Rezeptoren sind ein wichtiger Teil der angeborenen Immunantwort. Die Variante im Toll-Like-Rezeptor-Gen 8 (TLR8) ist so in der Literatur noch nicht beschrieben. Somit liegt möglicherweise eine neue Erkrankung vor, was diesen Fall so interessant macht.
Bisher sind nur wenige ähnliche Kasuistiken publiziert. Eine ähnliche Fallbeschreibung monozygoter Zwillinge wurde 2022 veröffentlicht. In diesem Fall liegt eine Mutation des TLR-8-Gens vor, die zu Instabilität des Rezeptorproteins führt. Aluri et al. haben 6 männliche Patienten beschrieben, die unter einer schweren Immundefizienz litten. Auch bei diesen Patienten konnten verschiedenen Mutationen des Toll-Like-Rezeptor-8-Gens nachgewiesen werden.
Zum jetzigen Zeitpunkt finden weitere immunologische Untersuchungen statt, um die Pathogenität der Mutation weiter zu erforschen. Hiervon versprechen wir uns neue Erkenntnisse hinsichtlich der Auswirkung der Mutation auf molekularer Ebene und hoffen hierdurch eine gezieltere Therapie für diese neuartige Erkrankung zu finden.

Quellenangaben:

1. Fejtkova M, Sukova M, Hlozkova K, Skvarova Kramarzova K, Rackova M, Jakubec D, Bakardjieva M, Bloomfield M, Klocperk A, Parackova Z, Sediva A, Aluri J, Novakova M, Kalina T, Fronkova E, Hrusak O, Malcova H, Sedlacek P, Liba Z, Kudr M, Stary J, Cooper MA, Svaton M, Kanderova V. TLR8/TLR7 dysregulation due to a novel TLR8 mutation causes severe autoimmune hemolytic anemia and autoinflammation in identical twins. Am J Hematol. 2022 Mar 1;97(3):338-351. doi: 10.1002/ajh.26452. Epub 2022 Jan 28. PMID: 34981838.
2. Aluri J, Bach A, Kaviany S, Chiquetto Paracatu L, Kitcharoensakkul M, Walkiewicz MA, Putnam CD, Shinawi M, Saucier N, Rizzi EM, Harmon MT, Keppel MP, Ritter M, Similuk M, Kulm E, Joyce M, de Jesus AA, Goldbach-Mansky R, Lee YS, Cella M, Kendall PL, Dinauer MC, Bednarski JJ, Bemrich-Stolz C, Canna SW, Abraham SM, Demczko MM, Powell J, Jones SM, Scurlock AM, De Ravin SS, Bleesing JJ, Connelly JA, Rao VK, Schuettpelz LG, Cooper MA. Immunodeficiency and bone marrow failure with mosaic and germline TLR8 gain of function. Blood. 2021 May 6;137(18):2450-2462. doi: 10.1182/blood.2020009620. PMID: 33512449; PMCID: PMC8109013.

Offenlegungserklärung:

Es liegen keine Interessenskonflikte vor.

Der besondere Fall

FA.13

Patient mit Common Variable Immunodeficiency und Hepatopathie

Lea Grümme[1], Hendrik Schulze-Koops[2]

[1]Medizinische Klinik IV, LMU Klinikum, Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, München, Deutschland
[2]Medizinische Klinik IV, LMU Klinikum , Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, München, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Hintergrund: Die Common Variable Immunodeficiency (CVID) ist ein primärer Immundefekt und die häufigste Form eines schweren Antikörpermangels. Die klinischen Erscheinungsformen sind sehr unterschiedlich und variieren von Patient:in zu Patient:in. Häufig manifestiert sich ein CVID mit vorwiegend bakteriellen Infektionen der Atemwege und des Gastrointestinaltraktes sowie mit Autoimmunphänomenen an verschiedenen Organen, aber auch die Leber kann betroffen sein. Die Differentialdiagnosen von Hepatopathien bei CVID-Patienten sind vielfältig, und die besonderen Situationen der CVID-Patienten machen es oft schwierig, die richtige Diagnose zu stellen.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Wir stellen den Fall eines 39-jährigen Patienten mit CVID und erhöhten Leberenzymen, Übelkeit und ungewolltem Gewichtsverlust vor, der mit der Verdachtsdiagnose einer Autoimmunhepatitis oder, als Differentialdiagnose, einer Immunglobulin-induzierten Hepatopathie in unsere Klinik überwiesen wurde. Zuvor hatte sich der Patient einer umfassenden Diagnostik einschließlich Leberbiopsie unterzogen. Das Vorliegen einer viralen Hepatitis war bei negativer Serologie ausgeschlossen worden.

Diagnostik:

Wir haben mittels PCR nach viraler Nukleinsäure gesucht und konnten dabei Hepatitis-E-Virus-RNA nachweisen.

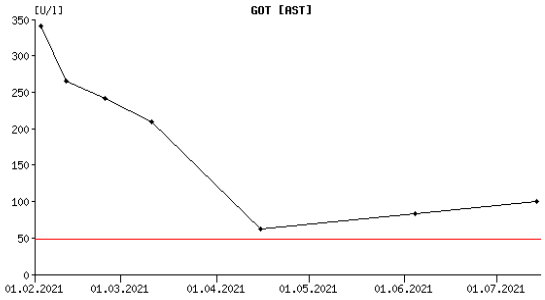
Therapie:

Nach Einleitung einer antiviralen Therapie hat der Patient sich rasch klinisch erholt, die Transaminasen haben sich normalisiert.

Weiterer Verlauf:

Schlussfolgerung: Hepatopathien bei CVID-Patienten sind häufig und haben ein breites Spektrum an möglichen Ursachen. Bei der Behandlung von CVID-Patienten sollten die besonderen diagnostischen und therapeutischen Anforderungen der CVID-Patienten genau berücksichtigt und durch geeignete Maßnahmen diagnostiziert werden. Der fehlende Nachweis von Antikörpern gegen spezifischen Erregern birgt die Gefahr der falsch negativen Interpretationen.

a



b

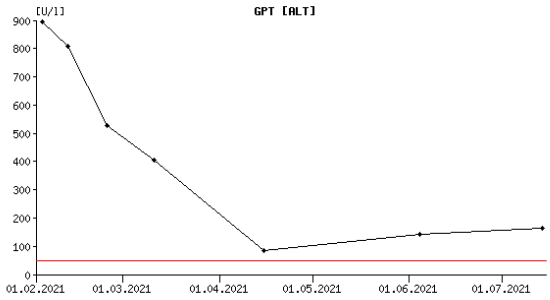


Abbildung 1a: Zeitlicher Verlauf der Aspartat-Aminotransferase-Werte (GOT/AST). Beginn der antiviralen Therapie (Ribavirin) mit 200mg 1-0-1 am 09.02.2021, Erhöhung der Dosis auf 400mg 1-0-1 am 11.03.2021. Negativer PCR-Nachweis für HEV-RNA am 07.06.2021. Abbildung 1b: Zeitlicher Verlauf der Alanin-Aminotransferase-Werte (GPT/ALT). Beginn der antiviralen Therapie (Ribavirin) mit 200mg 1-0-1 am 09.02.2021, Erhöhung der Dosis auf 400mg 1-0-1 am 11.03.2021. Negativer PCR-Nachweis für HEV-RNA am 07.06.2021.

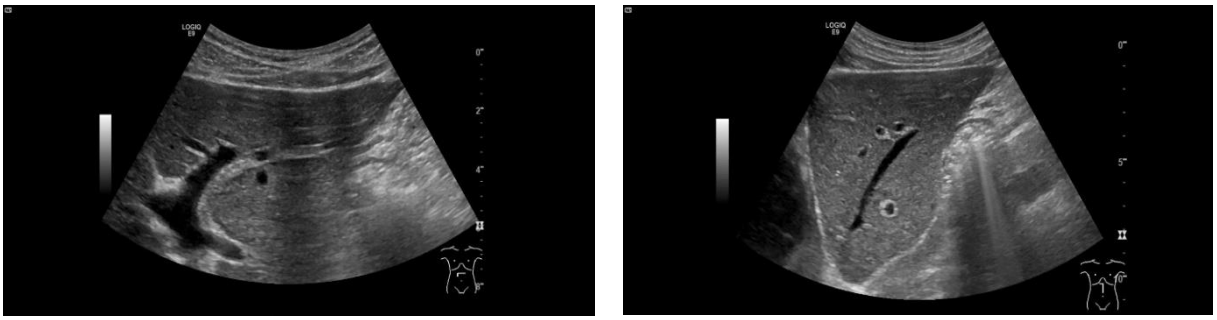


Abbildung 2: Der abdominale Ultraschall zeigte keine Anzeichen einer Fibrose oder Leberzirrhose mit glatter Organkontur, spitzwinkligem unteren Rand, homogenem echonormalen internen Reflexmuster, unauffälliger Gefäßarchitektur und keinen fokalen Läsionen.

Offenlegungserklärung:

Beiträge der Autoren: Lea Grümme betreute den Patienten, diskutierte den Fall und schrieb den Abstract, Hendrik Schulze-Koops überwachte die Betreuung der Patienten, diskutierte den Fall und schrieb den Abstract.
Einverständnis zur Veröffentlichung: Der Patient hat schriftlich sein Einverständnis zur Veröffentlichung dieses Fallberichts und aller dazugehörigen Bilder gegeben.

Der besondere Fall

FA.14

Immundefekt – das Erstsymptom eines Thymoms?

Didzis Gailis[1], Hendrik Schulze-Koops[1], Alla Skapenko[1]

[1]Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum, München, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Ein 58-jähriger Patient stellte sich in unserer Immundefekt-Ambulanz für Erwachsene („AIDA“) vor, um einen Immundefekt abklären zu lassen. In der Anamnese ergab sich eine seit zwei Jahren bestehende erhöhte Infektanfälligkeit, die sich in durchschnittlich 2-3 grippalen Infekten pro Jahr äußerte. Außerdem hatte er seit etwa 5 Jahren offene Stellen in der Mundschleimhaut mit rezidivierenden Candida-Infektionen. Seit seinem 20. Lebensjahr litt der Patient unter wiederkehrenden Episoden von Durchfall, die jeweils etwa 3 Wochen dauerten und derzeit einmal bis zweimal im Jahr auftraten. Bei einer früheren Gastroskopie/Coloskopie vor fünf Jahren wurden bei dem Patienten eine Soorösophagitis sowie eine Refluxösophagitis festgestellt. Eine IgG Bestimmung beim Hausarzt, die aufgrund der erhöhten Infektanfälligkeit durchgeführt wurde, ergab auffallend niedrige Werte.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Prolongierte grippale Infekte, gehäufte Pilzinfektionen: Mundsoor, Soorösophagitis, intermittierende Diarrhöen.

Diagnostik:

Die im Labor bestimmten Immunglobuline zeigten eine deutliche Erniedrigung der IgG (1,03 g/l), der IgA (<0,05 g/l) und der IgM-Immunglobuline (<0,05 g/l). In der IgG-Subklassenanalyse zeigten sich alle Subklassen deutlich vermindert. Der Befund der Lymphozyten-Subpopulationen zeigte eine normale Anzahl und Funktion der T-Zellen, jedoch eine vollständige B-Zell-Depletion. Ein Impfansprechen der Diphterie- sowie der mehrfach durchgeführten FSME-Impfung konnte nicht nachgewiesen werden. Bei kompletter B-Zell-Depletion wurde eine genetische Untersuchung auf Bruton-Thyrosinkinase-Defizienz durchgeführt, um einen Morbus Bruton und eine kindliche Agammaglobulinämie auszuschließen. Bei differenzialdiagnostischem Verdacht auf ein Good-Syndrom wurde ein CT-Thorax veranlasst. Hier zeigte sich eine 7,0 x 11,5 cm messende Raumforderung, die mit einem Thymom vereinbar war.

Therapie:

Im Zuge der Behandlung des Immundefektes erfolgte eine Immunglobulin-Substitution mittels intravenöser Immunglobuline. Trotz Prämedikation reagierte der Patient allergisch auf diese Infusion. Bei hochgradigem V.a. Good-Syndrom vereinbarten wir eine Vorstellung in der Thoraxchirurgie zur Evaluation einer Biopsie/Thymusektomie. Zudem erfolgte ein erneuter Versuch der Immunglobulin-Substitation mit einem alternativen Immunglobulin.

Weiterer Verlauf:

Nach einer Thymusresektion mit atypischer Lungenresektion sowie Perikardresektion konnte histologisch ein Typ-AB Thymom bestätigt werden (pT1a, pN0 (0-76 LK), LO, V0, Pn0, ICC Stadium:I, R-Klassifikation:R0). Nach der Therapie-Empfehlung des thorakalen Tumorboards wurde bei Perikardinfiltration und gerigem Resektionsrand eine adjuvante Radiatio empfohlen. In einem nach 2 Jahren durchgeführten CT-Staging wurde weiterhin kein Tumorrezidiv nachgewiesen, und es gab keine Anzeichen einer suspekten thorakalen Lymphadenopathie.

Das Good-Syndrom oder Thymom-assoziiertes Immundefizit ist eine seltene Erkrankung, die bisher ausschließlich in retrospektiven Fallserien untersucht wurde. Zu den immunologischen Merkmalen des Good-Syndroms gehören Hypogammaglobulinämie, periphere B-Zell-Depletion, CD4+-Lymphopenie und ein invertiertes CD4/CD8-Verhältnis. Neben dem infektiösen Erscheinungsbild können auch parathymische autoimmune Phänomene im Zusammenhang mit dem Good-Syndrom auftreten, wie beispielsweise SLE, Myasthenia gravis sowie Aplasie der roten Blutkörperchen. Auch dieser Patient entwickelte im Verlauf eine Hepatopathie, die im Rahmen einer primär biliären Cholangitis auftrat.

Quellenangaben:

1 Nestler, O., et al. (2013). "Kein Fall wie er im Buche steht! Das Good-Syndrom – ein Fallbericht." Aktuelle Rheumatologie **38**(03): 161-163.
2 Prognosis of Good syndrome: mortality and morbidity of thymoma associated immunodeficiency in perspective, Clinical Immunology, Volume 171,2016,Pages 12-17,ISSN 1521-6616,

Der besondere Fall

FA.15

Von der Kindheit eingeholt – Schwanenhalsartige Deformitäten ohne Erosionen

Lucia Scheidler[1], Manuel Ramdohr[2], Boris Ehrenstein[2], Martin Fleck[2]

[1]Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland
[2]Asklepios Bad Abbach, Rheumatologie, Bad Abbach, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Eine 46-jährige Patientin berichtete seit dem Jugendalter über schubweise auftretende schmerzhafte, steroidsensible Schwellungen an den Händen und Kniegelenken sowie intermittierende Hautveränderungen und Fieberschübe. Unter der Verdachtsdiagnose einer Psoriasisarthritis waren bislang erfolglose Therapieversuche mit Methotrexat, Methotrexat + Adalimumab sowie Methotrexat + Upadacitinib erfolgt.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Es erfolgte eine gründliche Aufarbeitung der bisherigen Krankengeschichte. Bislang beklagt wurden chronische Hautveränderungen, u.a. dunkle Papeln, schuppige Plaques mit erhabenem Rand sowie einzelne hypopigmentierte Maculae mit intraläsionaler Hypästhesie, die kein Ansprechen auf Standardtherapien zeigten. Bei teils ausgeprägten Gelenksschwellungen konnten im Vorfeld weder sonographisch noch im MRT Synovitiden oder periartikuläre Entzündungen dokumentiert werden. Dennoch hatten sich im Verlauf progrediente Fehlstellungen („Krallenfinger“) entwickelt, die klinisch als Paresen imponierten. Konventionell-radiologisch waren weder erosive bzw. osteoproliferative Veränderungen oder Luxationen nachweisbar. Zum aktuellen Vorstellungszeitpunkt beklagte die Patientin darüber hinaus eine dolente Umfangsvermehrung eines Unterarms, periorbitale Schwellungen, sowie eine schmerzhafte Schwellung eines Ohrläppchens. Alle zuletzt genannten Beschwerden zeigten sich sensibel auf Prednisolon 100 mg/Tag. Außerdem war eine Peroneusparese rechts nachweisbar, der das Auftreten dunkler Papeln an der proximalen Tibia vorausgegangen war. Katamnestisch waren im Vorfeld nie erhöhte Entzündungswerte bestimmt worden. Auf explizite Nachfrage berichtete die Pat., dass sie in Indien und Bangladesch aufgewachsenen war.

Diagnostik:

Die Labordiagnostik blieb unauffällig incl. CRP/BSG/RF/ACPA/ANA/ENA/Sklerose-/Myositis-Blot/C3/C4/ANCA/IgA/-D/-M/-G). Lediglich IgE war erhöht. Serologisch bestand kein Anhalt für HIV, Hepatitis B/C, Lues, Leishmaniose. Blutkulturen blieben steril. Eine Genpaneluntersuchung auf hereditäre Fiebersyndrome zeigte keine Sequenzveränderungen. Eine Phänotyp-basierte Exomanalyse blieb unauffällig. Erneute Bildgebung (Arthrosonographie, CT-Thorax/Abdomen, TTE) war nicht wegweisend.

Aufgrund der Befunde wurde der V.a. eine tuberkuloide Lepra gestellt, weshalb eine entsprechende Spezialdiagnostik erfolgte: Anti-PGL-1-Antikörper (niedrige Sensitivität) sowie Hautbiopsien incl. PCR-Diagnostik und Histopathologie blieben allerdings negativ (niedrige Sensitivität bei chronischen Verlaufsformen der Lepra).

Therapie:

Durch die Infektiologie/Tropenmedizin der Missioklinik Würzburg (Prof. Stich) wurde bei typischer Klinik und Befundkonstellation die Diagnose einer tuberkuloiden Lepra bestätigt und eine mehrmonatige Therapie mit Rifampicin und Dapson eingeleitet.

Weiterer Verlauf:

Hierunter zeigten sich erste Befundverbesserungen. Die o.g. steroidsensible Schubsymptomatik ist am ehesten als systemische Immunreaktion bei Lepra (bei 30-50 %) einzuordnen. Diese kann über die leitliniengerechte antibiotische Behandlung der Lepra hinweg andauern. Aus diesem Grund muss die Immunsuppression (Prednisolon/Methotrexat) begleitend fortgeführt werden.

Quellenangaben:

1 Hansen GA. On the Etiology of Leprosy, British and Foreign Medico-Chirurgical Review. 1875;55:459–489

2 Gilmore A, Roller J, Dyer JA. Leprosy (Hansen's disease): An Update and Review. Mo Med 2023;120:39-44.

Offenlegungserklärung:

Keine Interessenskonflikte

Der besondere Fall

FA.16

Therapierefraktäres Fieber nach einer Kombinationsimpfung

Marie Braumann[1], Torsten Kubacki[1], Ron Jachimowicz[2]

[1]Uniklinik Köln, Klinik II für Innere Medizin - Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin, Köln, Deutschland
[2]Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin - Onkologie, Hämatologie, Klinische Infektiologie, Klinische Immunologie, Hämostaseologie, Internistische Intensivmedizin, Köln, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Eine 37-jährige, gesunde Patientin entwickelte zwei Tage nach einer Impfung mit *Comirnaty* und *Influvac Tetra* Fieber bis 41°C, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Arthralgien und ein feinfleckiges Exanthem. Bei persistierendem Fieber und starken Kopfschmerzen erfolgte die eigenständige Vorstellung im Krankenhaus.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Fieber bis 41°C, Kopfschmerzen, Exanthem, hohe Entzündungswerte

Diagnostik:

Im externen Krankenhaus zeigte sich ein deutlich erhöhtes CRP, eine Leukozytose, Anämie und Thrombopenie. Ferner imponierten ein stark erhöhtes Ferritin und erhöhte Leberwerte. Außer einer Hepatosplenomegalie ergaben sich in einer CT von Hals, Thorax und Abdomen keine Auffälligkeiten. Blutkulturen und ein infektionsserologisches Screening waren unauffällig. Der sIL-2 Rezeptor zeigte sich > 7500 kU/L.

Therapie:

Unter dem Verdacht auf ein impfinduziertes adultes Still-Syndrom mit Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) bzw. sekundärer hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) wurde eine Therapie mit Glukokortikoiden und Anakinra eingeleitet, worauf die Patientin zunächst sehr gut ansprach. Es kam zum Sistieren des Fiebers und Normalisierung der Akute-Phase-Proteine und des Blutbildes.

Weiterer Verlauf:

12 Tage nach Ausschleichen der Therapie mit Anakinra kam es zu erneutem Fieber bis 40°C mit Konstellation eines MAS/HLH. Die Patientin zeigte sich diesmal auf Anakinra und Glukokortikoide refraktär. Nach Umstellung auf Canakinumab zeigte sich ebenfalls kein Ansprechen. Bei weiter steigenden Werten und refraktärem Fieber erfolgte die kombinierte Therapie mit Dexamethason, Anakinra i.v. und Ruxolitinib. Hierunter zeigte die Patientin schließlich ein gutes Ansprechen mit Sistieren des Fiebers und Normalisierung der Laborwerte. Anakinra wurde beendet und Dexamethason langsam ausgeschlichen. Bisher ist die Patientin unter Monotherapie mit Ruxolitinib in Remission. Der JAK-Inhibitor Ruxolitinib kann bei therapierefraktärem MAS/HLH eine medikamentöse Option sein.

Offenlegungserklärung:

keine

Der besondere Fall

FA.17

Fieber, Lymphknotenschwellung und pulmonale Raumforderung bei einer Jägerin mit SARS-CoV-2-Infektion: Autoimmunerkrankung, Tumor oder Infektion?

Franziska Höche[1], Christoph Schäfer[1], Gernot Keyßer[1]

[1]Universitätsklinikum Halle, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Rheumatologie, Halle (Saale), Deutschland

---

Vorgeschichte:

Eine 63-jährige Patientin ohne relevante Vorerkrankungen bekommt Fieber mit Übelkeit und Erbrechen. Ein trockener Husten bestand seit 4 Monaten nach einer Infektion mit SARS-CoV-2. Bei Vorstellung in einem peripheren Krankenhaus waren erhöhte Entzündungswerte nachgewiesen worden. CT-Morphologisch fiel ein solider Rundherd im rechten Unterlappen mit axillärer und paraaortaler Lymphadenopathie auf. Nach Applikation eines Antibiotikums waren Fieber und CRP rückläufig. 3 Tage nach Entlassung trat erneut Fieber mit trockenem Husten und Krankheitsgefühl auf. Einige Zeit vor Fieber-Beginn hatte die Patientin sich nach Erlegen eines Wildschweines beim Verarbeiten des Fleisches eine Schnittwunde am linken Daumen zugezogen. Dort war ein kleines Granulom entstanden.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:
Die Patientin klagt über Fieber und trockenen Husten mit Abgeschlagenheit.

Diagnostik:

Laborchemisch ließ sich ein erhöhtes CRP mit milder Leukozytose nachweisen. Autoantikörper, insbesondere ANCA-Werte blieben negativ. Ein akuter pulmonaler Fokus im Sinne einer Pneumonie konnte bei fehlenden Infiltraten nicht nachgewiesen werden. Die Wiederholung der Computertomographie des Thorax zeigte jedoch eine malignitätssuspekte Raumforderung rechtshilär, zwei weitere suspekte peribronchial gelegene Raumforderungen im rechten Unterlappen sowie pathologisch vergrößerte Lymphknoten links infraclavikulär und links axillär. Eine PET-CT konnte eine gesteigerte Stoffwechselaktivität in den pulmonalen Raumforderungen, sowie den vergrößerten Lymphknoten nachweisen, woraufhin der dringende Verdacht auf ein lymphogen metastasiertes Bronchial-Karzinom gestellt wurde. Eine Feinnadelaspiration via endobronchialem Ultraschall beschrieb histologisch eine Nekrosezone, welche als suggestiv für eine benachbarte maligne Neoplasie interpretiert wurde. Nach Exzision eines vergrößerten Lymphknoten in der linken Axilla ließ sich dort eine zentral nekrotisierende epitheliodzellige Granulomatose vom Pseudotuberkulose-Typ nachweisen. Der DNA-Nachweis auf Mykobakterien, Brucellose, Bartonellose und Leishmaniose blieb dort negativ. Nach gezielter Nachforderung konnte im Lymphknoten die DNA

von Francisella tularensis, serologisch zudem positive IgG und IgM-Antikörper gegen Francisella tularensis nachgewiesen werden.

Therapie:

Es erfolgte eine Umstellung der antibiotischen Therapie auf Gentamicin für 10 Tage und Ciprofloxacin für 14 Tage.

Weiterer Verlauf:

3 Monate später war in einer Kontrolle des PET-CTs eine vollständige Regredienz jeglicher vormals stoffwechselgesteigerter Raumforderungen zu sehen.
Die Tularämie wird durch das gramnegative Bakterium Francisella tularensis verursacht und durch Kontakt mit erkrankten Tieren, meist Nagetiere, Verzehr von infiziertem Fleisch oder Inhalation von infizierten Stäuben übertragen. Das klinische Bild reicht von Hautgranulomen bis zu schweren multiplen Organmanifestationen. Die Therapie wird systemisch mit Fluorchinolonen, Aminoglykosiden und Tetrazyklinen durchgeführt [1].

Quellenangaben:

1 Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger: Hinweis zur Therapie der Tularämie; Robert Koch-Institut; 2021

Der besondere Fall

FA.18

Einmal von alles... Spondyloarthritis oder was?

Detlef Becker-Capeller[1], Smaragda Kapsimalaku[2]

[1]Rheumatologischer Schwerpunkt, An der Klinik Dr. Hancken, Stade, Deutschland
[2]Stade, MRT Abteilung, Stade, Deutschland

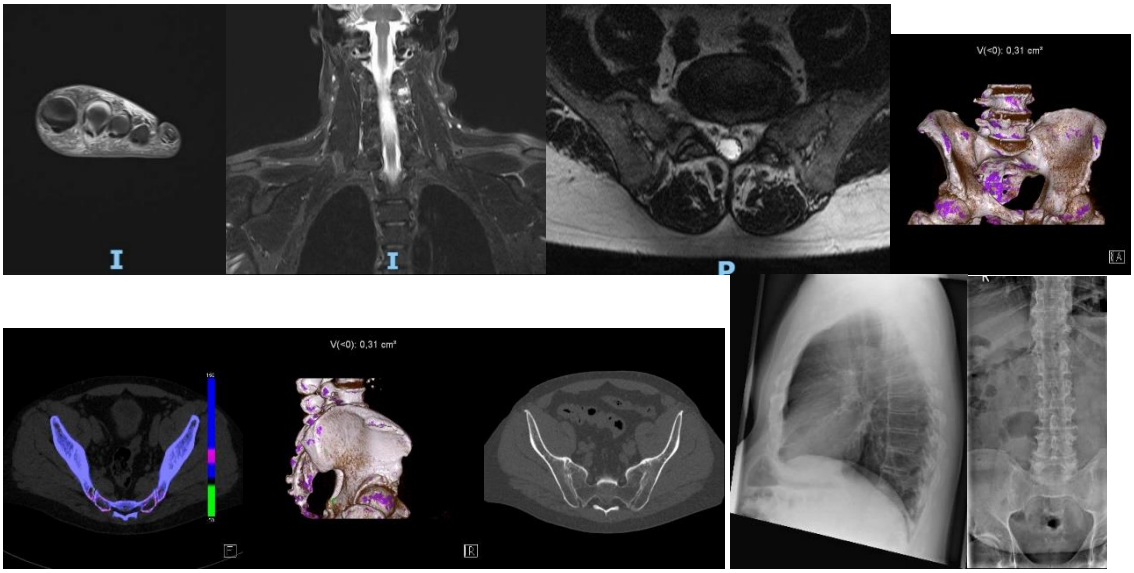
Vorgeschichte:

Ein 50jähriger privatversicherter Patient (BMI 27) mit Plethora und Psoriasis capitis sowie „Sebopsoriasis“ entwickelt 2019 eine hochentzündliche oligoartikuläre Arthritis mit MTP 2 Schwellung und deutlichem Fußrückenödem links. Das MRT zeigt eine MTP 2 Synovitis mit BME (bone marrow edema, Knochenödem), erhebliches KM- (Konstrastmittel) Enhancement am Fußrücken und um die Achillessehne (Abb.1). HLA-B27 negativ, CRP 20mg/l, Harnsäure im Normbereich. Seit 8 Jahren schon Kreuzschmerzen ohne Hinweise auf Spondyloarthritiden im konventionellen Röntgen.
In den folgenden 2 Jahren von 2020-2021 insgesamt vier MRT (Abb.3) wegen LWS Schmerzen ohne radiologisch auswärts beschriebenen pathologischen Befund mit 3x CT-gesteuerter PRT; außerdem 2021 MRT der HWS wegen plötzlicher Einschränkung der HWS –Beweglichkeit, zunächst ohne Befund, retrospektiv nachgewiesenes erhebliches BME der HWK Facette 2 links (Abb.2). 2022 Vorstellung beim Rheumatologen wegen starker Kreuzschmerzen. DECT des Beckens und der LWS unter dem Verdacht eine Gichtspondylitis bei anamnestisch als unauffällig beschriebenen MRT der LWS, zeigt Nachweis von Tophi am rechten SIG (Sakroiliakalgelenken) und in den angrenzenden Weichteilen des SIG. Nebenbefundlich wird eine Ankylose der SIG beschrieben (s.DECT-Serie unten). Patient stellt sich nach Beschwerdeliderung nicht erneut vor.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Anfang 2023 Wiedervorstellung des inzwischen 54jährigen Patienten mit eingesteifter Wirbelsäule und Arthromyalgien der Hand- und Fingergelenke. Röntgen des Thorax mit seitlich kompletter syndesmophytärer Durchbauung, p.a. Aufnahme mit seitlichen Syndesmophyten/Osteophyten. Röntgen der LWS mit seitlichen Syndesmophyten und Mixtaosteophyten und SIG-Ankylose (Abb.8-9).

Diagnostik:



Welche Diagnose stellen Sie und denken damit ggf. an welche grundverschiedene Therapieansätze?
1. Psoriasis-Arthritis mit MTP Arthritis und Achillodynie mit Psoriasisspondyloarthritis bei Psoriasis capitis?
2. Oligoartikuläre Gichtarthritis mit Arthritis urica der SIG und Wirbelsäulenbeteiligung/Spondylosis hyperostotica?
3. Periphere Arthritis bei HLA-B27 negativer Spondylitis ankylosans und unspezifischer Tophusbildung an den SIG?

Therapie:

?

Quellenangaben:

1Die polyartikuläre Gicht-Wandel im klinischen Bild? Becker-Capeller et al. Z ärztl Fortbild (Zaef) (1996) 90:227-231
2 Monosodium urate crystal deposition associated with the progress of radiographic grade at the sacroiliac joint in axial SpA: a dual energy CT study, Zhu et al. Arthritis Research & Therapiy (2017) 19:83, DOI 10.1186/s 13075-017-1286-0

Offenlegungserklärung:

Die Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte bestehen

Der besondere Fall

FA.19

Schmerzen in der Mittelhand - Dupuytren, Tendinitis oder doch ein Tumor?

Christoph Biehl[1], Goran Georgievski[1], Christoph Schäfer[1]

[1]Universitätsklinikum Gießen, Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Gießen, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Eine 20-jährige Patientin stellt sich mit Verdacht auf eine Beugesehnenaffektion mit seit 2 Jahren bestehenden Schmerzen in der linken Hand vor. Bei persistierenden Beschwerden wiederholte Konsultationen des Hausarztes. Arbeitsdiagnose Dupuytren 6 Monate zuvor. Bei Beginn der Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin vermehrter Einsatz der linken Hand mit Schmerzen. Vorstellung beim Chirurgen. Bei progredienten Schmerzen 3 Monate ohne Erfolg auf Sehnenscheidenentzündung behandelt.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Neben einem prominenten Hervortreten der Beugesehne des Mittelfingers bei Fingerstreckung berichtet die Patientin über Schmerzen in der Hand bei Belastung. Während der Schulzeit konnte sie den Schmerz durch Schonung der betroffenen Hand vermeiden, seit dem Beginn der Pflegeausbildung gelingt ihr das im Berufseinsatz nicht mehr. Schmerzen bei Faustschluss, dieser ist komplett möglich. Freie Beweglichkeit aller Finger. D,M,S intakt. Druckschmerz über der Basis des Metatarsale 3.

Diagnostik:

Klinisch imponiert bei vollständiger, bzw. leichter Überstreckung der Langfinger ein sichtbares Hervortreten der Beugesehnen des 3. Fingers. Andere Anomalien lassen sich nicht beobachten. Hier lokaler Druckschmerz in der Hohlhand und am Metacarpale 3 auch dorsal. Durchblutung, Sensibilität und Motorik sind intakt. Kleine und große Faust frei und vollständig, freie Streckung aller Finger in allen Gelenken. Radiologisch zeigt sich ein Basisnah aufgetriebenes Metacarpale 3 mit ausgedünnter Kortikalis. Der Markraum zeigt sich auffallend Transparenzvermehrt. Im MRT zeigt sich ein ossärer, die Grenzen respektierender Tumor des Metacarpale 3. Laborchemisch keine erhöhten Entzündungswerte, keine positiven Tumormarker (CEA).

Therapie:

Eine Probebiopsie wird verworfen, da eine repräsentative Tumorzone nicht sicher festlegbar ist. Es erfolgt die einzeitige Exstirpation des Tumors mit gleichzeitiger Auffüllung der Defektzone mit Eigenspongiosa vom Beckenkamm und resorbierbarem mineralischen Knochenersatz. Ruhigstellung in Handgelenksstabilisierender Orthese für mind. 10 Wochen.

Weiterer Verlauf:

Die histopathologische und immunhistochemische Aufbereitung des entnommenen Gewebes zeigt keine Hinweise auf ein malignes Wachstum. Es handelt sich um eine juvenile Knochenzyse. Die Patientin kann ihre Ausbildung im Bereich der Gesundheits- und Krankenpflegerin / Krankenpfleger fortführen, zumindest in den schulischen Anteilen. Die praktischen Einsätze sind noch nicht vollumfänglich möglich. Radiologisch zeigt sich eine knöcherne Heilung der ehemaligen juvenilen Knochenzyste mit Integration des mineralischen Knochenersatzes. Bei persistierenden Beschwerden über mehrere Wochen ist eine Diagnose zu erzwingen. Therapeutisch sollte vorrangig der kurative Ansatz erfolgen.

Quellenangaben:

1 Bouteille C, Saade F, Barret H, Loisel F, Obert L. [The evolution of phosphocalcic cement in phalangeal and metacarpal enchondromas. A retrospective study of 13 cases]. Ann Chir Plast Esthet. 2022.
2 Jorge ACSRG, Estler A, Wahler T, Grözinger G, Stahl S. Reconstruction of the Fourth Metacarpal Using a Chimeric Medial Femoral Condyle Vascularized Osteochondral Cutaneous Graft: Case Report. Ann Plast Surg. 2022;89(2):e1-e4.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren haben keine Interessenskonflikte, die Patientin hat ihre Einwilligung zur Veröffentlichung von Bildern ohne Kenntlichmachung ihrer Person zugestimmt.

Der besondere Fall

FA.20

Fallserie: Eosinophile Granulomatose mit Polyngiitis und interstitielle Lungenveränderungen

Falk Schumacher[1 2], Melanie Berger[2 3], Wolfram Windisch[2 3], Johannes Strunk[1]

[1]Krankenhaus Porz am Rhein gGmbH, Klinik für Rheumatologie, Köln, Deutschland
[2]Universität Witten/Herdecke, Department Humanmedizin, Witten, Deutschland
[3]Kliniken der Stadt Köln GmbH, Lungenklinik Merheim, Köln, Deutschland

---

Einleitung:

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist eine seltene chronisch entzündliche Systemerkrankung mit einer Inzidenz von 1,07 Neuerkrankungen pro 1 Mio Einwohnern pro Jahr (1). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die Evidenz zum therapeutischen Management auf Grundlage von randomisiert kontrollierten Studien begrenzt. In den folgenden Fällen möchten wir drei Therapieverläufe bei Patienten mit EGPA und interstitiellen Lungenveränderungen darstellen.

Fall 1:

67-jährige Patientin, Erstdiagnose EGPA 03/2022, initial progredienten Belastungsdyspnoe, Husten und Abgeschlagenheit seit 6 Monaten, kein diagnostisch gesichertes Asthma bronchiale, initial Bluteosinophilie mit 13.237/nl (60 % im Differenzialblutbild), p-ANCA-, c-ANCA-, MPO-AK- und PR3-AK negativ, ausgeprägte Polyposis nasi, im CT-Thorax initial deutliche bipulmonale Milchglasinfiltrate mit Betonung der Lungenoberfelder sowie mediastinaler Lymphadenopathie, im MRT des Herzens beginnendes Late- Enhancement. Nach Prednisolon und dem Einsatz von Mepolizumab (IL-5-Hemmer), zeigen sich nahezu vollständig rückläufige Lungenveränderungen sowie eine anhaltende Remission nach 12 Monaten.

Fall 2:

49-jähriger Patient, Erstdiagnose EGPA 09/2021, seit Jahren schleichend progrediente Belastungsdyspnoe, Uhrglasnägel, Diarrhoen und abdominelle Schmerzen, kein diagnostisch gesichertes Asthma bronchiale, bei bereits bestehender Therapie mit Prendnisolon initial keine Bluteosinophilie, p-ANCA 1:640, cANCA-, PR3-AK- und MPO-AK negativ. In der Histologie der Bronchialschleimhaut: eosinophile granulozytäre Vaskulitis, gastrointestinale Beteiligung (Histologie Duodenum: eosinophile Infiltration). Im CT-Thorax Progress der subpleuralen Retikulation bds. unter Prednisolon und Mepolizumab, nach darauffolgender 6-maliger Gabe von 1000mg Cyclophosphamid intravenös erstmalig Besserung der respiratorischen Symptomatik, aktuell Stabilität unter der Erhaltungstherapie mit Mycophenolat- Mofetil.

Fall 3:

44-jährige Patientin, Erstdiagnose EGPA 2009, vorbekanntes Asthma bronchiale, initial Bluteosinophilie 10.570/nl (85% im Differenzialblutbild), p-ANCA-, c-ANCA-, MPO-AK- und PR3-AK negativ, rezidivierende Sinusitis, initial Milchglasinfiltrate im CT-Thorax, Neuropathie rechter Unterschenkel, bei myokardialer Beteiligung 2017 Therapie mit Cyclophosphamid ab 11/2017 (insgesamt 6 x 850 mg), Z.n. Mepolizumab 12/2017-09/2021 in Kombination mit Methotrexat (hierunter sekundäres Wirkversagen bezüglich Asthma bronchiale), aktuell Stabilität unter Basistherapie mit Dupilumab in Kombination Methotrexat seit 09/2021.

Zusammenfassung:

Die aktuellen europäischen Empfehlungen zum therapeutischen Management der ANCA-assoziierten Vaskulitiden stellen einen Leitfaden zur Therapie der EGPA in Bezug auf die Organbeteiligung dar. (2) In den o.g. Fällen lässt sich ein gutes Ansprechen bezüglich der interstitiellen Lungenveränderungen auf eine Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid reproduzieren. Unter Mepolizumab zeigen sich unterschiedliche Erfolge in der Remissionsinduktion. Hierzu werden weitere Daten zum optimalen Einsatz benötigt.

Literatur:

1. Hellmich B, Lamprecht P, Spearpoint P, Götte D, Deichmann A, Buchholz I, et al. New insights into the epidemiology of ANCA-associated vasculitides in Germany: results from a claims data study. Rheumatology (Oxford, England) 2021;60(10):4868–73. doi:10.1093/rheumatology/keaa924.
2. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Annals of the rheumatic diseases 2023. doi:10.1136/ard-2022-223764.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren geben keinen Interessenkonflikt an.

Der besondere Fall

FA.21

Eine Jugendliche mit Krallenhänden, bräunlicher Hautverfärbung und Depigmentierungen

Anna Raab[1 1], Frank Dressler[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Deutschland

---

Vorgeschichte:

16 Jahre altes Mädchen ohne Vorerkrankungen bis auf allergische Sensibilisierungen und Asthma bronchiale. Vor 15 Monaten plötzlich auftretende Papeln und schmerzhafte Schwellung der Finger sowie bräunliche Verfärbung der Haut, sich ausbreitend über das gesamte Abdomen bis zum Hals. Im Verlauf habe sich diese wie eine zweite Hautschicht wieder abgeschält. Zusätzlich bestanden Übelkeit, Sodbrennen und Rippenschmerzen mit einer Gewichtsabnahme von 7 kg sowie ein Raynaud Phänomen bei Kälte und eine ausgeprägte Fotosensibilität mit Auftreten von Pusteln bei Exposition in der Sonne. Bei Verdacht auf Gastritis wurde auswärts eine Therapie mit Pantoprazol begonnen.
Familienanamnese: Mutter: Psoriasis- Arthritis, Vater: Gicht

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Massive Bewegungseinschränkung der Finger mit disseminierten hyperkeratotischen Plaques und Depigmentierung mit dem initialen Verdacht auf ausgeprägte Sklerose. Aufgrund einer ausgeprägten Berührungsempfindlichkeit sind die Finger von der Mutter mit Tape Verbänden umwickelt.

Diagnostik:

Labor:
ANA 1:5120, ENA SS-A/ Ro stark positiv, Rheumafaktor 230 IU/ml, Hyperhomocysteinämie, VWF- Ag 217,3 (58-178), CRP negativ; im Saxon Test leicht verminderte Speichelproduktion.
Unauffällige Befunde für Schirmer Test, Röntgen Thorax, Lungenfunktion und Abdomensonografie, M. Gaucher/ M. Fabry

Therapie:

Unter der ambulant begonnenen Therapie mit Celecoxib keine Besserung. Daraufhin Einleitung einer dreitägigen Methylprednisolon- Pulstherapie, Basistherapie mit Methotrexat p.o. (20 mg/ Woche) sowie Beginn einer überbrückenden oralen Glukokortikoidtherapie. Bei Hyperhomocysteinämie wurde eine Substitution von Folsäure und Vitamin B12 eingeleitet.

Weiterer Verlauf:

Unter der Therapie geringe Besserung der massiven Bewegungseinschränkung und Schmerzen der Finger. Diese werden weiterhin von der Mutter mit engen Verbänden versorgt, so dass zusätzlich eine Reflexdystrophie bestehen könnte. Am ehesten gehen wir aktuell von einer Overlap- oder Mischkollagenose aus.

Offenlegungserklärung:

keine Interessenskonflike

Der besondere Fall

FA.22

Ein 6 Jahre alter Junge mit Aphten, Zöliakie, Polyarthritis und papulösen Hauteffloreszenzen

Anna Raab[1 1], Frank Dressler[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Sechs Jahre alter Junge ohne Vorerkrankungen mit vor 6 Monaten aufgetretenen Aphthen an der Mundschleimhaut, im Verlauf Hautrötungen unterhalb der Augenlider, offene Hautstellen an den Ohrmuscheln bds., Papeln an Ellenbogen, Kniegelenken und Handinnenflächen sowie Rötungen der Nagelfalzen. Zusätzlich dann schmerzhafte Schwellungen an Sprung- und Handgelenken, rezidivierend erhöhte Temperaturen, Abgeschlagenheit und ein Gewichtsverlust von ca. 1 kg. Auswärts Diagnose einer Zöliakie bei deutlich erhöhten Transglutaminase-IgA-Antikörpern im Serum. Es wurde eine glutenfreie Diät begonnen. Bei Verdacht auf eine zusätzliche reaktive Polyarthritis wurde eine Therapie mit Ibuprofen eingeleitet.
Familienanamnese: Eine Uroma mütterlicherseits leide an einer juvenilen idiopathischen Arthritis, die Oma mütterlicherseits an Psoriasis, die Tante mütterlicherseits am SAPHO-Syndrom.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Ausgeprägte Gelenkergüsse in Knie-, Sprung- und Handgelenken bds. mit schmerzhafter Bewegungseinschränkung, Lymphadenitis colli, Aphthen an der Mundschleimhaut, periorbital erythematöse Stellen, Papeln an Ellenbogen, Knie- und Finger-PIP- Gelenken sowie Handinnenflächen, außerdem gerötete Nagelfalzen, normale Muskelkraft.

Diagnostik:

Labor: BSG 29/ 56 mm, mikrozytäre hypochrome Anämie, Myositis- Panel: MDA5- Antikörper zweifach positiv, GOT 40 U/l (bis 35), LDH 357 U/l (bis 248); unauffällige Werte: ANA, RF, CCP-Antikörper, CK und CRP
Echokardiographie und Sonographie Abdomen (ambulant): unauffällig, Lungenfunktion mit DLCO: noch ausstehend

Therapie:

Zunächst Einleitung einer oralen Glukokortikoidtherapie 1 mg/kg und einer Basistherapie mit Methotrexat

Weiterer Verlauf:

Nach Einleitung der oralen Glukokortikoidtherapie rasche Besserung des Allgemeinzustandes, der Hauteffloreszenzen und langsame Besserung der Arthritis.
Zum aktuellen Zeitpunkt gehen wir von einer MDA5- Antikörper-assoziierten juvenilen Dermatomyositis ohne Muskelschwäche aus. Bei den Hautveränderungen könnte es sich differentialdiagnostisch auch um Dermatitis herpetiformes im Rahmen der Zöliakie handeln.

Offenlegungserklärung:

keine Interessenskonflikte

Der besondere Fall

FA.23

Cannabis bis zum Tode

Katharina Hofheinz[1]

[1]Vivantes Klinikum Spandau, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Berlin, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Wiederholte Vorstellungen des 31 jährigen Patienten in Notaufnahmen aufgrund stärkster postprandialer abdomineller Schmerzen seit ca. zehn Monaten mit Gewichtsabnahme auf 28kg (Körpergröße 1,79 m).
Die Symptomatik wurde auf den regelmäßigen Cannabiskonsum des Patienten zurückgeführt (fünf Joints pro Tag, zusätzlich max. 5 Zigaretten/d) und als Cannabis-Hyperemesis-Syndrom gewertet. Ein abdominelles CT war als weitgehend unauffällig befundet worden, eine ÖGD und Koloskopie hatten eine unspezifische Kolitis sowie Gastritis gezeigt.
Nebenbefundlich zeigte sich ein Lungenemphysem.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Bei Vorstellung zeigte sich der Patient in massiv reduziertem Allgemeinzustand, kachektisch (28kg), mit sakralem Dekubitus und anfallsartig auftretenden stärksten abdominellen Beschwerden.

Diagnostik:

Ein CT des Abdomens zeigte hochgradige Abgangsstenosen der Viszeralarterien (Truncus coeliacus, A. mesenterica superior sowie inferior) sowie Stenosen der Iliacalgefäße. Zudem bestand eine ausgeprägte Kollateralisierung, sodass nicht von einem akuten Geschehen ausgegangen wurde. Arteriosklerotische Veränderungen ließen sich nicht nachweisen.
Im CT-Thorax zeigten sich frische pneumonische Infiltrate bei bekanntem Lungenemphysem. Eine ÖGD ergab einen unspezifischen Befund, im TEE Ausschluss einer Endokarditis. Das PET-CT erbrachte keinen Hinweis auf eine Vaskulitis.
In der Bronchoskopie gelang der Nachweis säurefester Stäbchen.

Therapie:

Es erfolgte eine Angiographie mit frustranem Versuch der Revaskularisierung des Truncus coeliacus.

Weiterer Verlauf:

Postinterventionell kam es zu einer Ischämie der rechten Hand, unter Antikoagulation war der Befund komplett rückläufig. Am Folgetag verstarb der Patient. Die Obduktion erbrachte eine systemische Thrombangiitis obliterans mit führender Manifestation im Bereich der Koronararterien und im Bereich Aorta abdominalis. Zum Tode führte eine akute Ischämie des gesamten Dünndarms. Nebenbefundlich zeigte sich das bekannte Lungenemphysem sowie eine Lungentuberkulose mit Kavernenbildung.
Die Thrombangiitis obliterans werten wir im Rahmen des Cannabiskonsums.

Der besondere Fall

FA.24

Progrediente symmetrische Hautsklerose und hohes CRP - Systemische Sklerose, na klar!?

Raban von Soden-Fraunhofen[1], Wolfgang Hartung[1], Martin Fleck[1]

[1]Asklepios Klinikum Bad Abbach, Rheumatologie, Bad Abbach, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Es präsentierte sich ein 88-jähriger Patient mit Hautveränderungen an den Unterschenkeln und Unterarmen, welche seit 3 Monaten bestanden hatten. Zunächst zeigten sich Ödeme in den betroffenen Areale, die sich im Verlauf livide verfärbten und zunehmend indurierten. Zeitgleich trat eine B-Symptomatik mit führendem Gewichtsverlust von insgesamt 8kg auf.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Bei Krankheitsmanifestation bestand bei dem Patienten. im Bereich der Unterarme und beider Unterschenkel eine relativ derbe Verhärtung der Haut bzw. des Unterhautfettgewebes ohne Arthritiden oder Tenosynovitiden mit begleitender B-Symptomatik.

Diagnostik:

In der körperlichen Untersuchung ergab sich eine Induration der Haut im Bereich der Unterarme und schenkel mit typischem „groove sign“ im Verlauf der subkutanen Venen. Laborchemisch war eine systemische Inflammation (BSG 30/60 mm/h, CrP 88 mg/l) sowie eine Eosinophilie (Eosinophile 22%; 1,95/nl absolut) festzustellen. Sonografisch konnte ein interstitielles und subkutanes Ödem mit geringer Hypervaskularisierung und sehr echogener Muskulatur dokumentiert werden. Die ergänzende MRT der Unterschenkel detektierte ein intramuskuläres und epifasziales, kutanes und subkutanes Ödem. Das weitere Organstaging inkl. Abdomensono, TTE, ÖGD/Colo, LUFU, CT Thorax blieb ohne wegweisende Befunde und ohne Nachweis einer Paraneoplasie.

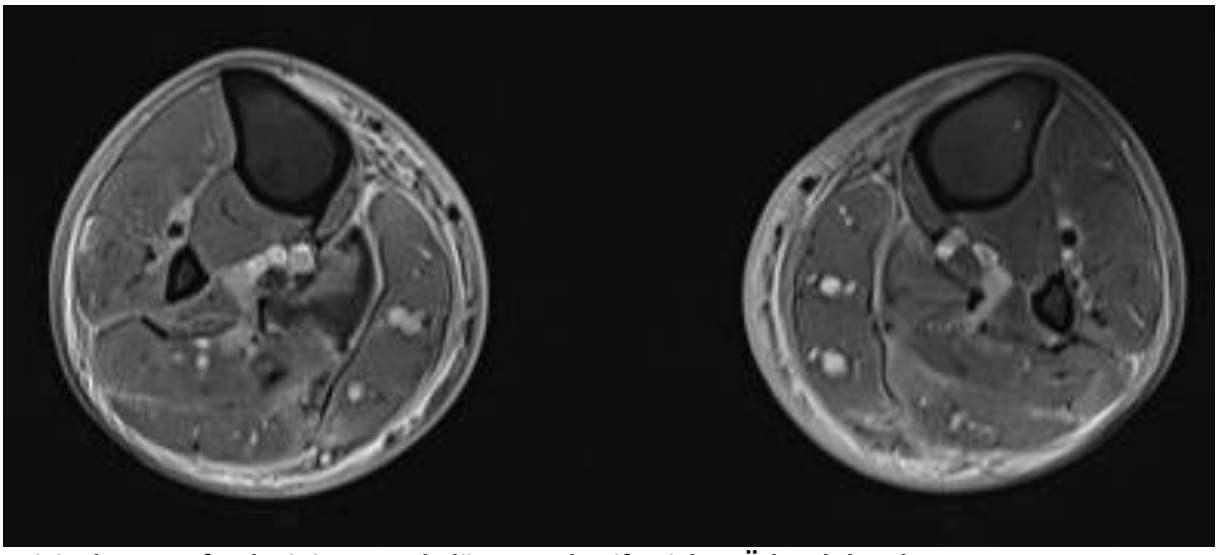
Diagnose: Eosinophile Fasziitis

Therapie:
Initial wurde eine Therapie mit PRED 70 mg/Tag (entsprechend 1mg/kg Körpergewicht) etabliert. Nach initialer Besserung der Beschwerden kam es unter einer sukszessiven Reduktion der Tagesdosis auf PRED 20mg/Tag allerdings zu einem Wiederauftreten der Hautveränderungen in Unterarmen und-schenkeln. Wir begannen daraufhin eine steroidsparende Immunmodulation mit MTX 15mg s.c./Woche. Wegen einer Beschwerdepersistenz und einem insgesamt 9-monatigen Krankheitsverlauf folgte die Erweiterung der Immunmodulation um Ciclosporin. Nach 3 weiteren

Monaten (MF -> RvS: stimmt der Zeitpunkt?) konnte unter einer zwischenzeitlichen Steigerung von Ciclosporin auf 2x100mg die Dosis von PRED auf 7mg/die reduziert werden. MTX wurde weiter mit 15 mg s.c./Woche appliziert. Unter dieser Therapie zeigte sich kein Progress der Hautmanifestationen, und es konnten leicht rückläufige Hautindurationen beobachtet werden.

Diskussion:
Obwohl die Eosinophile Fasziitis bereits 1974 von Shulman beschrieben wurde, bleibt die genaue Inzidenz und Prävalenz unbekannt. Neben den genannten Therapieoptionen werden noch Cyclophosphamid sowie eine PUVA-Therapie eingesetzt. Daten zu einer IL5-Inhibition liegen noch nicht vor. Eine engmaschige Überwachung der Patienten mit Eosinophiler Fasziitis sollte erfolgen, da weitere Autoimmunerkrankungen und auch Neoplasien als Komplikationen auftreten können.

Bilder des Patienten bei Erstvorstellung



Original MRT Befund mit intramuskulärem und epifaszialem Ödem bds. Ohne Verhalt. Außerdem Ödem kutan und subkutan

Der besondere Fall

FA.25

Der monatliche Besucher

Viktoria Schindler[1], Cornelia Glaser[1], Sarah Wendel[1], Reinhard E. Voll[1], Nils Venhoff[1]

[1]Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Department Innere Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität , Freiburg, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Eine 21-jährige Patientin stellte sich aufgrund rekurrierender Fieberschübe vor. Bei begleitender Angina tonsillaris waren wiederholte Rachenabstriche ohne Keimnachweis und antibiotische Therapien wirkungslos. Die Patientin ist ansonsten gesund. Die Familienanamnese ist negativ für entzündliche Erkrankungen.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Die Patientin berichtete von rekurrierenden Fieberschüben bis 40°C seit dem 19. Lebensjahr. Das Fieber trete abrupt auf, halte über 2-4 Tage an und gehe mit Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit und Gliederschmerzen einher. Begleitend käme es häufig zu Halsschmerzen, Kloßgefühl und Schluckbeschwerden sowie schmerzhaften oralen Aphten. Die Fieberschübe treten alle 4-5 Wochen auf und stehen gelegentlich in zeitlichem Zusammenhang zur Menstruation. Zwischen den Fieberschüben sei sie vollständig beschwerdefrei. Hautausschläge, abdominelle Schmerzen und Gelenkschwellungen werden verneint.

Diagnostik:

Während der Fieberepisoden fiel wiederholt eine Pharyngitis, orale Aphten und eine milde zervikale Lymphadenopathie auf. Im Labor wurde eine Neutrophilie und CRP-Erhöhung um 50mg/l im Fieber festgestellt. HIV- und Lues-Serologien, Blutkulturen, Malaria-Diagnostik und Rachenabstriche auf respiratorische Viren und Streptokokken waren negativ. Im symptomfreien Intervall sind weder klinisch noch laboranalytisch Auffälligkeiten nachweisbar. ANA, ANCA und Rheumafaktor waren negativ. In der erweiterten Gendiagnostik auf periodische Fiebersyndrome wurden keine pathogenen Varianten in IL1RN, IL36RN, LPIN2, MEFV, MVK, NLRP12, NLRP3, NOD2, PLCG2, PSTPIP1, SH3BP2, TNFRSF1A, TNFRSF11A, NTRK1, OTULIN, WDR1, NLRC4, F12, HTR1A, RIPK1 und SLC29A3 nachgewiesen. Somit konnte anhand der bekannten pathogenen Varianten in den untersuchten Genen kein monogenetisches periodisches Fiebersyndrom diagnostiziert werden.

Aufgrund des charakteristischen Erscheinungsbilds stellten wir die Diagnose eines PFAPA-Syndroms mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter. Anhand der Eurofever/PRINTO Klassifikationskriterien von 2019 konnte das Fiebersyndrom als PFAPA-Syndrom klassifiziert werden.

Therapie:

Während der Fieberschübe wurde Paracetamol eingenommen. Eine hormonelle Kontrazeption hatte keinen Einfluss auf die Intensität und Häufigkeit der Episoden. Aufgrund der Alltagseinschränkung während der fieberhaften Episoden starteten wir einen Therapieversuch mit Colchicin 0,5mg 2xtgl. zur Schubprophylaxe.

Weiterer Verlauf:

Der Verlauf unter Schubprophylaxe mit Colchicin bleibt abzuwarten. Von einer Steroidtherapie im Schub sahen wir aufgrund der meist milden Symptomatik ab.
Das PFAPA-Syndrom ist ein multifaktorielles, periodisches Fiebersyndrom und wurde lange als Erkrankung des Kindesalters angesehen, tritt allerdings in seltenen Fällen auch im Erwachsenenalter auf. Bislang sind keine genetischen Mutationen mit der Erkrankung assoziiert worden. Die Diagnosestellung basiert auf dem klinischen Erscheinungsbild und Ausschluss anderer Fieberursachen und kann eine diagnostische Herausforderung darstellen.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Der besondere Fall

FA.26

Schmerzen am Unterschenkel und Fußheberschwäche bei Belastung

Michael Schwarz-Eywill[1], Regina Klagge-Riechers[2], Martin Gehlen[1 4], Anna Maier[3]

[1]Klinik Der Fürstenhof, Rheumatologie und Osteologie, Bad Pyrmont, Deutschland
[2]Klinik Der Fürstenhof, Orthopädie, Bad Pyrmont, Deutschland
[3]Nordwestdeutsches Rheumazentrum, St. Josef Stift , Rheumatologie, Sendenhorst, Deutschland
[4]Klinik DER FÜRSTENHOF, Rheumatologie und Osteologie, Bad Pyrmont, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Die 47-jährige Rettungssanitäterin wurde in unserer Rehabilitationsklinik vorgestellt, weil sie seit einem Jahr arbeitsunfähig war und die Erwerbsfähigkeit in hohem Maße bedroht war.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Sie berichtete von glaubhaft starken Schmerzen im linken anterioren Unterschenkel und einer intermittierenden Fußheberschwäche, die seit einem Jahr nach kurzen Gehstrecken aufträten. Dadurch war ihr die Berufsausübung nicht mehr möglich gewesen. Eine umfassende Diagnostik (inklusive stationärer neurologischer Abklärung) hatte im Vorfeld keine ausreichende Erklärung geliefert. Der neurologische Befund im beschwerdefreien Intervall war regelrecht, die sensomotorische Elektroneurographie des Nervus peronaeus links zeigte Normwerte, ebenso das MRT der LWS, die Lumbalpunktion mit Liquoranalyse und die Doppleruntersuchung der Beinarterien.

Diagnostik:
In der hochauflösenden Sonographie des Nervus peronaeus stellte sich die Querschnittsfläche (CSA) mit 22 mm2 deutlich verdickt dar. Im Längsschnitt konnten mehreren echoarme, scharf begrenzte, bläschenartig angeordneten Raumforderungen innerhalb des Nervs in unmittelbarer Nähe einer Flüssigkeitsansammlung im proximalen Tibiofibulargelenk nachgewiesen werden.

Therapie:

Wir veranlassten die Vorstellung in einem neurochirurgischen Zentrum. Unter der Diagnose einer intraneuralen Ganglionzyste erfolgte die Ligation des Gelenkastes des Nervs. Bei einer intraneuralen Ganglionzyste tritt Flüssigkeit aus einem Kapseldefekt eines benachbarten Gelenkes in das Epineurium des Gelenkasts ein und breitet sich im Nerv aus. Durch die Bewegung des Gelenkes wird mehr Flüssigkeit in den Nerv verlagert. Dieses erklärt im vorliegenden Fall die rein belastungsabhängigen Beschwerden. Entscheidend für die Diagnose ist die Nervensonographie, die Bestandteil der DEGUM Kurse für Bewegungsorgane ist.

Weiterer Verlauf:

Die Patientin ist mittlerweile beschwerdefrei und kann ihren Beruf als Rettungssanitäterin wieder ausführen.

Der besondere Fall

FA.27

Old MacDonald had a farm…?

Cornelia Glaser[1], Nils Venhoff[1], Tobias Wengenmayer[2], Kathrin Sacher[3], Semanur Sevgin[4], Siegbert Rieg[5], Daniel Hornuß[5], Yakup Tanriver[4], Alea Nazary[5], Ulrike Witten-Stephan[5]

[1]Department Innere Medizin, Universitätsklinik Freiburg , Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland
[2]Universitätsklinik Freiburg, Interdisziplinäre Medizinische Intensivtherapie, Freiburg im Breisgau, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Freiburg, Interdisziplinäre Medizinische Intensivtherapie, Freiburg im Breisgau, Deutschland
[4]Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin IV, Nephrologie und Allgemeinmedizin, Freiburg im Breisgau, Deutschland
[5]Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Infektiologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Ein 66-jähriger Landwirt (Rinder, Pferde, Hühner, Hunde und Katzen) stellte sich initial mit Husten, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Fieber (40°C) und beginnenden Wortfindungsstörungen vor. Es bestand eine relativ frische Hautverletzung am rechten Unterschenkel. Keine Tierbisse erinnerlich.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Bei stationärer Aufnahme klinisches Bild einer schweren Sepsis mit Multiorganversagen, Laktatazidose, rasch steigenden Entzündungs- und Nierenretentionsparametern mit dialysepflichtigem, akutem Nierenversagen, Leberinsuffizienz, Husten und Ruhedyspnoe. Livedo racemosa an den Ober- und Unterschenkeln sowie beinbetont palpable Purpura, die an eine kutane Kleingefäßvaskulitis denken ließ

Diagnostik:

Im Labor fanden sich eine Anämie, Leukozytose, Thrombopenie (14 Tsd/µl), Fragmentozyten (1,9 %), Leber- und Niereninsuffizienz, spurenhaft Kryoglobuline.
Unauffällig waren Quick, PTT, Fibrinogen, Antithrombin, ANA, ANCA, Rheumafaktor, C3, C4, Phospholipid-Antikörper, ADAMTS13-Aktivität, Diagnostik auf Leptospiren, Bunyavirus, EBV, HIV, CMV, mehrfache Blut- und Urinkulturen, sowie Wundabstriche. Das Urinsediment zeigte keine Akanthozyten. Radiologisch fanden sich flächig-retikuläre Verschattungen der Lungen bds., apikal und zentral betont, vereinbar mit atypischer Pneumonie, keine Pleuraergüsse. Sonographisch bestand eine unauffällige Milzgröße. Die Nieren-Biopsie zeigte eine interstitielle Nephritis mit akutem

Tubulusschaden und fokalen Tubulusnekrosen. Mikrothromben und klassische vaskuläre Alterationen wie bei einer TMA-Konstellation waren nicht nachweisbar. Schlussendlich konnte in zwei Blutkulturen *Capnocytophaga canimorsus* nachgewiesen werden, ein langsam wachsendes, gramnegatives Stäbchenbakterium aus der Gattung *Capnocytophaga.* Es kommt als Saprophyt im Maul von Hunden und Katzen vor und kann durch Speichel (bei verletzter Haut) übertragen beim Menschen zu Infektionen führen. Leider war die kulturelle Keimanzüchtung zur Resistenzbestimmung nicht möglich. Zum Ausschluss einer Endokarditis erfolgte eine TEE, welches sich unauffällig zeigte.

Therapie:

Die initiale empirische Therapie mit Ampicillin/Sulbactam und Roxythromycin, im Verlauf Clarithromycin, hatte keinen Einfluss auf die rasch progrediente Niereninsuffizienz und das schlechte Allgemeinbefinden. Nach Wechsel auf Piperacillin/Tazobactam und Behandlung über 14 Tage waren die Entzündungsparameter und die klinische Symptomatik deutlich rückläufig.

Weiterer Verlauf:

Insgesamt erholte sich der Patient gut, die kutanen Effloreszenzen und die meisten Krankheitszeichen und Laborveränderungen bildeten sich komplett zurück. Irreversibel war jedoch die Niereninsuffizienz mit weiterhin bestehender Dialysepflichtigkeit.

Die vaskulitis-artigen Hautveränderungen zusammen mit dem Nierenversagen und den pulmonalen Infiltraten führten im vorliegenden Fall auch zur differentialdiagnostischen Erwägung einer Kleingefäßvaskulitis, insbesondere bei initial fehlendem Ansprechen auf die Antibiotikatherapie.

Quellenangaben:

1 Rizk MA, et al. A Bite So Bad: Septic Shock Due to Capnocytophaga Canimorsus Following a Dog Bite. Cureus. 2021 Apr 24;13(4):e14668. doi: 10.7759/cureus.14668. PMID: 34055517; PMCID: PMC8144272
2 Feige, K., Hartmann, P. & Lutz, J.T. Fulminante Sepsis nach Capnocytophaga-canimorsus-Infektion. Anaesthesist 67, 34–37 (2018). https://doi.org/10.1007/s00101-017-0390-5

Der besondere Fall

FA.28

Antikörper-Dschungel?

Olga Barbara Krammer[1 2], Franz Josef Putz[3], Florian Günther[1], Martin Fleck[1 4]

[1]Asklepios Klinikum Bad Abbach, Klinik und Poliklinik für Rheumatologie/Klinische Immunologie, Bad Abbach, Deutschland
[1]Asklepios Klinikum Bad Abbach, Klinik und Poliklinik für Rheumatologie/Klinische Immunologie, Bad Abbach, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Nephrologie, Regensburg, Deutschland
[4]Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Eine 84-jährige Patientin stellte sich bei unklarer Allgemeinsymptomatik in unserer Klinik vor. Die bisher erfolgte Abklärung war bis auf erhöhte Entzündungsparameter ohne wegweisende Befunde geblieben.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Die Patientin beschrieb diffuse Polyarthralgien, eine ausgeprägte Müdigkeit und Abgeschlagenheit sowie Gewichtsverlust und Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Diagnostik:

Klinisch zeigten sich keine geschwollenen Gelenke. Laborchemisch waren die Entzündungsparameter unter einer laufenden Prednisolontherapie normwertig. Es konnte eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin 1,85 mg/dl, eGFR 27 ml/min), sowie eine Erythrozyturie und Proteinurie im U-Stix nachgewiesen werden. In der immunologischen Diagnostik wurden Rheumafaktor (RF 42,6 U/ml) und anti-CCP-Antikörper (334 U/ml) sowie die anti-PR3-Antikörper (45 CU) erhöht bestimmt. Arthrosonographisch konnten keine entzündlichen Veränderungen nachgewiesen werden. In der Abdomensonographie, sowie konventionell-radiologisch (Hände/Vorfüße/Thorax) zeigten sich keine Auffälligkeiten (Abbildung 1).
Bei eingeschränkter Nierenfunktion forderten wir Vorwerte an, die 3 Monate vor Aufnahme noch im Normbereich lagen. Wir ergänzten die Eiweißausscheidung und das Urinsediment. Die Proteinurie lag bei 1290 mg/gKrea, die Albuminurie bei 1036 mg/gKrea. Im Sediment zeigten sich keine Akanthozyten, jedoch ca. 40-50% dysmorphe Erythrozyten.
Bei niedrig-titrigen anti-PR3-Antikörper ergänzten wir ein CT-Thorax, in welchem residuelle pneumonische Konsolidierungen im Oberlappen rechts und Unterlappen beidseits festzustellen waren (Abbildung 2). Eine Computertomographie der Nasennebenhöhlen war unauffällig. Im Verlaufslabor war der Kreatininwert ansteigend auf 2,03 mg/dl.

Es wurde die Indikation für eine Nierenbiopsie gestellt. Eine ergänzende Diagnostik auf Kryoglobuline blieb negativ, während anti-GBM-Antikörper hochtitrig nachweisbar waren (700 CU). In der Histologie konnte eine extrakapillär-proliferierende pauci-immune Glomerulonephritis mit frischem zellreichem Halbmond und Schlingennekrose, sowie älteren fibrozellulären Halbmonden nachgewiesen werden. Lineare IgG und C4d-Ablagerungen an der Basalmembran zeigten sich nicht. In Zusammenschau der Befunde wurde die Diagnose einer renalen Beteiligung im Sinne eine RPGN bei „double-seropositive ANCA und Anti-GBM Vaskulitis“ gestellt.

Therapie:

Nach initialem Steroidstoß (SDH 250 mg i.v. über 3 Tage) wurde Prednisolon oral mit 1 mg/kg Körpergewicht fortgeführt. Bei Nachweis von anti-GBM-Antikörpern erfolgten empirisch zwei Plasmapheresen. Eine Therapie mit Rituximab wurde nach dem RAVE-Protokoll initiiert.

Weiterer Verlauf:

Der Allgemeinzustand der Patientin besserte sich. Es konnte im kurzfristigen Verlauf kein weiterer Anstieg der Nierenretentionsparameter beobachtet werden. Es bestand keine Dialysepflichtigkeit.

Offenlegungserklärung:

keine Interessenskonflikte

Anhang:

Abbildung 1: Röntgen der Hände beidseits und Röntgen Thorax.

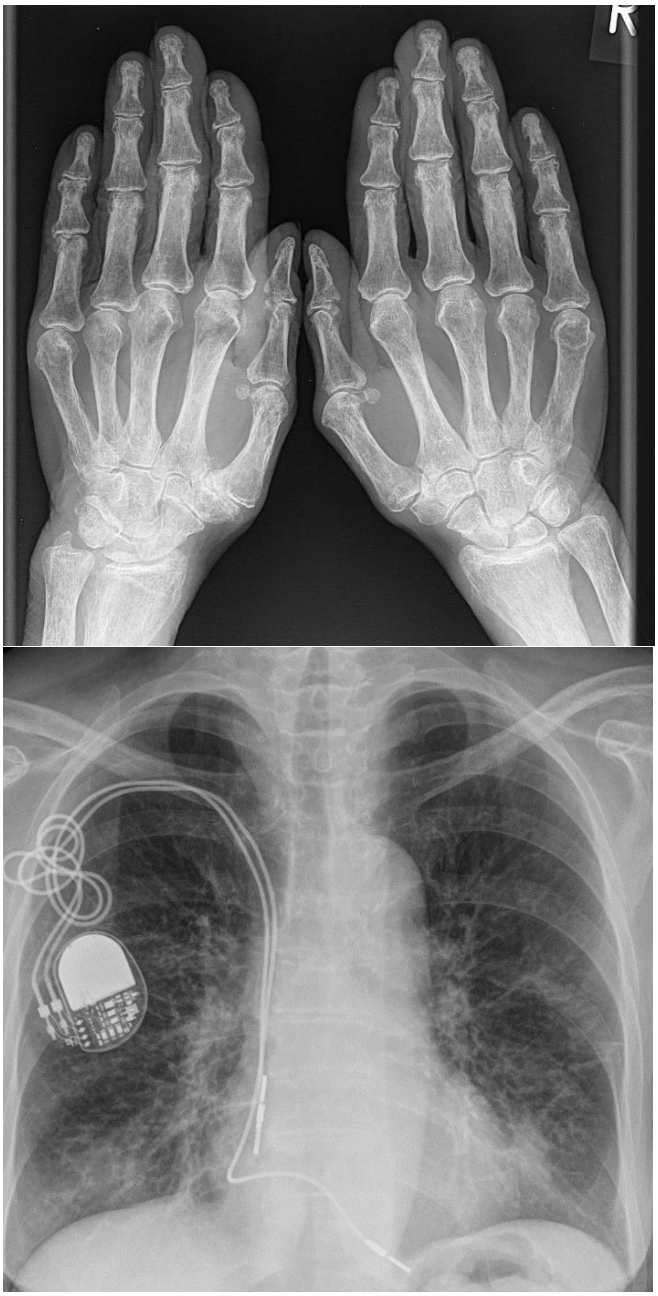


Abbildung 2: CT-Thorax

FA.29

Klinische Leitsymptomatik übertrumpft Labordiagnostik

Felix Müller[1], Matthias Wahle[1]

[1]Universitätsklinikum Augsburg, 3. Medizinische Klinik, Rheumatologie und klinische Immunologie, Augsburg, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Acht Wochen vor Krankenhausaufnahme klagt eine 70-jährige Patientin nach Stolpersturz über zurückbehaltene Schulter-/Nackenschmerzen. Zudem fielen Kieferschmerzen bei längerem Kauen auf, die auf eine Pause der Muskelaktivität sistierten.
Vier Wochen vor Krankenhausaufnahme trat plötzlich eine passagere Diplopie auf. Hierauf Notfallvorstellung in einem Kreiskrankenhaus. Eine kraniale Computertomographie (cCT) und kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) blieben bezüglich cerebraler Ischämie unauffällig, ebenso die Entzündungsparameter. Arbeitsdiagnose Transitorisch ischämische Attacke (TIA).
Ein Tag vor Krankenhausaufnahme trat eine Amaurosis fugax rechts auf. Allgemeinsymptomatik wie Leistungsknick, B-Symptomatik zusätzlich zur erwähnten Leitsymptomatik bestand nicht.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Akutvorstellung in der Notaufnahme des Universitätsklinikum Augsburg (UKA) bei einseitiger Erblindung des rechten Auges.

Diagnostik:

Die Fundoskopie ergab eine massive Papillenschwellung mit positivem relativ afferenten Pupillendefekt (RAPD), Tortuositas der Gefäße, Ischämieband der inferioren Hälfte und ein Hemi-Zentralarterienverschluss mit Reduktion des Visus auf nulla lux.
Laborchemisch waren weder C-reaktives Protein (CRP) noch Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) erhöht. Siehe Tabellen 1, 2:

Tabelle 1:

Bei Akutaufnahme Kreiskrankenhaus wegen passagerer Diplopie vier Wochen zuvor:	
Parameter	**Tag 1**
C-reaktives Protein mg/dl (<0,5 mg/dl)	0,35
Blutsenkungsgeschwindigkeit mm/h	-
Leukozyten 4,4-11,3 Tsd/µl	8,19

Tabelle 2:

Bei Akutaufnahme wegen einseitiger Erblindung:			
Parameter	**Tag 1**	**Tag 2**	**Tag 3**
C-reaktives Protein mg/dl (<0,5 mg/dl)	0,13	0,27	0,24
Blutsenkungsgeschwindigkeit mm/h	3	2	6
Leukozyten 3-10/nl	8,25	-	9,43

Die Sonographie der hirnversorgenden Gefäße ergab dezente makroangiopathische Veränderungen, die Aa. temporales wurden bei fehlenden Entzündungsparametern nicht gezielt untersucht. Die cCT mit Angiographie zeigte keinen Vaskulitisnachweis und keine cerebrale Ischämie. Die cMRT zwei Tage später bestätigte den dringenden klinischen Verdacht einer Arteriitis mit Manifestation in den Arteriae temporales superficiales. Die rechtsseitige Arteria temporalis superficialis sowie der Ramus frontalis der kontralateralen Arterie waren bereits verschlossen. PET-CT-morphologisch wurde eine Stoffwechselsteigerung im Sinne einer Vaskulitis der Arteriae vertebrales, der Arteriae carotides internae, der Aorta abdominalis und der Beinarterien beschrieben (s. Bild 1). Eine Biopsie der Temporalarterie war patientenseitig abgelehnt worden.
Diagnose: Riesenzellarteriitis mit anteriorer ischämischer Optikusneuropathie (AION) ohne Erhöhung der Entzündungsparameter CRP und Blutsenkungsgeschwindigkeit

Therapie:

Tag 1-3: Methylprednisolon 1000 mg intravenös, gefolgt von oraler Prednisolontherapie, beginnend mit 1 mg pro Kilogramm Körpergewicht, maximal 60 mg.

Weiterer Verlauf:

Methotrexat oder Tocilizumab wurde empfohlen, die Patientin entschied sich jedoch dagegen. Der Visus des rechten Auges konnte nicht verbessert werden. Das linke Auge war weder initial noch im Verlauf betroffen. Aktuell ca. 1 Jahr nach Erstmanifestation werden 7 mg Prednisolon/Tag eingenommen.
Die Riesenzellarteriitis präsentiert sich zumeist mit suggestiver Leitsymptomatik und einer Erhöhung der unspezifischen Entzündungsparameter CRP und Blutsenkungsgeschwindigkeit. Diese sind in Verbindung mit der klinischen Symptomatik und der Bildgebung auch zur Definition der Remission und deren Verlaufskontrolle entscheidend [1]. Dass sowohl CRP als auch Blutsenkungsgeschwindigkeit wie in diesem Fall normwertig sind, gilt als sehr selten (<3%). Je nach Quelle kommt es in circa 5 bis 22 % der Fälle zu keiner Erhöhung wenigstens einer der beiden Entzündungsparameter [2-6].

Quellenangaben:

1 Hellmich, B., et al., *2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2020. **79**(1): p. 19-30.
2. Salvarani, C. and G.G. Hunder, *Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study.* Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2001. **45**(2): p. 140-145.
3. Martins, P., et al., *Giant cell arteritis with normal inflammatory markers: case report and review of the literature.* Clin Rheumatol, 2020. **39**(10): p. 3115-3125.

4. Parikh, M., et al., *Prevalence of a normal C-reactive protein with an elevated erythrocyte sedimentation rate in biopsy-proven giant cell arteritis.* Ophthalmology, 2006. **113**(10): p. 1842-5.
5. Naderi, N., A.J. Mohammad, and C. Turesson, *Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: incidence, distribution, and predictors.* Scand J Rheumatol, 2017. **46**(3): p. 215-221.
6. Laria, A., et al., *Systematic review of the literature and a case report informing biopsy-proven giant cell arteritis (GCA) with normal C-reactive protein.* Clin Rheumatol, 2012. **31**(9): p. 1389-93.

Offenlegungserklärung:

Vortragshonorare von Novartis Pharma GmbH, Lilly Deutschland GmbH
Beratertätigkeit für UCB Pharma GmbH

Bild 1: PET-CT Übersicht der Patientin

Der besondere Fall

FA.30

IgG-4 assoziierte Erkrankung – Fallserie mit 18 Erkrankungsfällen und Review der aktuellen Literatur

Felix Müller[1], Andrea Maccagno[2], Bruno Märkl[2], Matthias Wahle[1]

[1]Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Augsburg, Insitut für Pathologie und Molekulare Diagnostik, Augsburg, Deutschland

---

Einleitung:

Publikation einer Fallserie bestehend aus 18 Patient:innen mit IgG4-assoziierter Erkrankung und Review der aktuellen Literatur. Sie zeigt die Vielfältigkeit der seltenen Erkrankung. Die IgG4-assoziierte Erkrankung ist eine immunvermittelte, fibro-inflammatorische Systemerkrankung, die nahezu jedes Organ betreffen und oftmals entzündlich-rheumatische, infektiöse oder maligne Erkrankungen imitieren kann [1, 2]. Dabei können systemische Verlaufsformen und - seltener noch - lokalisiert auftretende, Pseudotumor-ausbildende Verläufe beobachtet werden. Gerade die IgG4-assoziierten Pseudotumoren stellen eine diagnostische Herausforderung dar.

Methoden:

Systematische Analyse der Patientenfälle sowie der Pathologie-Präparate, die zwischen 01.01.2013 und 31.12.2022 am Universitätsklinikum Augsburg (UKA) behandelt wurden. Zunächst wurden Pathologie-Präparate mit positiver immunhistochemischer Färbung auf IgG4 in o.g. Zeitraum gescreent und dann mit den klinischen Daten korreliert. Insgesamt wurden 91 Patientenfälle identifiziert, wovon letztlich 18 Patient:innen eine definitive Diagnose in den zugrunde gelegten ausführlichen, 2020 überarbeiteten Diagnoekriterien von Umehara et al. [3] erreichten. An diesen retrospektiv aufgearbeiteten Krankheitsfällen wurden zudem die Klassifikationskriterien der ACR/EULAR [4] angewandt.

Ergebnisse:

Insgesamt konnten somit 18 gesicherte IgG4-assoziierte Erkrankungsfälle identifiziert werden. In der Fallserie waren 12/18 (66,67%) Fälle mit mindestens zwei betroffenen Organsystemen 6/18 (33,33%) wiesen eine positive IgG4-Subklassenserologie auf. 12/18 (66,67%) Fälle hatten einen IgG4-assoziierten Pseudotumor, hiervon trat dieses Phänomen bei 10 Fällen unilokulär, bei 2 Fällen multilokulär auf. 8/18 (44,44%) der Patient:innen erhielten primär eine immunsuppressive Systemtherapie mit Prednisolon mono. 10/18 (55,56%) wurden primär chirurgisch behandelt. Nur 5/18 (27,78%) der Pseudotumor-ausbildenden Fälle wären nach den Diagnosekriterien von Umehara

et al. [3] vor der jeweiligen Operation bzw. der Biopsieentnahme auch als solche diagnostiziert worden. Siehe auch Tabelle 1 und Tabelle 2.

Schlussfolgerung:

Die sehr seltene Subgruppe der Pseudotumor-ausbildenden IgG4-assoziierten Erkrankungen stellt eine diagnostische Herausforderung dar. In dieser Fallserie hatten Patient:innen eine höhere Wahrscheinlichkeit einer primär chirurgischen Intervention zugeführt zu werden, wenn keine Erhöhung des IgG4 im Serum vorlag und/oder eine maligne Vordiagnose bestand. Am UKA ist das lokale und überregionale Register für IgG4-assoziierte Erkrankungen (Augsburger IgG4-Register), Kurztitel: LüRIgG-4, Projektnummer: 22-0007) gestartet. Die Registerstudie kann deutschlandweit rekrutieren. Interessierte Rheumatolog:innen und Studienzentren können sich in die multizentrische Registerstudie als Studienzentrum aufnehmen lassen.

Quellenangaben:

1. Kamisawa, T., et al., *IgG4-related disease.* Lancet, 2015. **385**(9976): p. 1460-71.
2. Stone, J.H., Y. Zen, and V. Deshpande, *IgG4-Related Disease.* New England Journal of Medicine, 2012. **366**(6): p. 539-551.
3. Umehara, H., et al., *The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD.* Modern Rheumatology, 2021. **31**(3): p. 529-533.
4. Wallace, Z.S., et al., *The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease.* Arthritis Rheumatol, 2020. **72**(1): p. 7-19.

Offenlegungserklärung:

Vortragshonorare von Novartis Pharma GmbH, Lilly Deutschland GmbH
Beratertätigkeit für UCB Pharma GmbH

Tabelle 1: Patientencharakteristika bei IgG4-assoziierter Erkrankung (IgG4-AE)

Parameter		**Wert**
Patienten insgesamt, n		**18**
Alter bei Erstdiagnose (Mittelwert/Spannbreite)		59 Jahre (30 - 83)
Krankheitsdauer der IgG4-AE vor Diagnosestellung, in Wochen (Mittelwert/Spannbreite)		22 (1 - 260)
männliches Geschlecht, n (%)		11 (61,11%)
2020 revised comprehensive diagnostic criteria		**n (%)**
	definitiv (definite)	18 (100)
	wahrscheinlich (probable)	0 (0)
	möglich (possible)	0 (0)
2020 revised comprehensive diagnostic criteria vor Histologie/OP		
	definitiv (definite)	5 (27,78)
	wahrscheinlich (probable)	1 (5,55)
	möglich (possible)	5 (27,78)
	keine Diagnose möglich	7 (38,89)

2019 ACR/EULAR Klassifikationskriterien erfüllt, n (Mittelwert)		17 (24,61 Punkte)
		n (%)
histologisch gesicherte Erkrankung, n (%)		17 (94,44%)
Anzahl betroffener Organe, Mittelwert (+/-SD)		1,83 (+/-0,83)
Multiorganerkrankung (≥3 Organe) n (%)		3 (16,67%)
Organbeteiligungen		**n (%)**
	Lymphadenopathie	2 (11,11)
	Pankreas	9 (50)
	biliäres System	5 (27,78)
	Leber	2 (11,11)
	Niere	2 (11,11)
	Orbita	0 (0)
	Speicheldrüsen	1 (5,55)
	Retroperitoneale Fibrose	2 (11,11)
	Aorta/Periaortitis	2 (11,11)
	Tränendrüsen	0 (0)
	Inflammatorischer Pseudotumor	12 (66,67)
	Lunge	3 (16,67)
	Haut	0 (0)
	Muskulatur	1 (5,55)
	Zentralnervensystem	1 (5,55)
Laborparameter vor Behandlungsbeginn		**n (%)**
	erhöhtes Serum-IgG4 (> 135 mg/dl)	6 (33,33)
	Serum IgG4/IgG (Mittelwert+/-SD)	0,08 +/- 0,08
	Serum IgG4/IgG1 (Mittelwert+/-SD)	0,15 +/- 0,16
Primäre medikamentöse Therapie der IgG4-AE		**n (%)**
	Glukokortikoid (Prednisolon)	8 (44,44)
	DMARD/Biologika	0 (0)
Interventionelle Behandlung		**n (%)**
	Harnableitung (Harnleiterschiene)	1 (5,55)
	DHC-Stenting	3 (16,67)
Chirurgische Behandlung/Kurativ-intendierte Chirurgie		**n (%)**
	Primär chirurgisch bei Tumorverdacht	10 (55,56)
	Primär chirurgisch, sekundär 'watch and wait'	9 (50,00)
	Watch and wait' alleine	1 (5,55)

Tabelle 2:

Fallnr.	Alter bei Erstdiagnose / Geschlecht	Primäre Manifestation IgG4-AE	Weitere Manifestationen IgG4-AE	Leitsymptomatik	Symptom-dauer Bis Diagnose (Wochen)	Zielführende Diagnostik	IgG4 Serum mg/dl	IgG4/HPF (Histologie)	ACR/EULAR Klassifikations-Kriterien (≥20 Punkte)	Diagnosekriterien Definitiv Wahrscheinlich Möglich	Prednisolon (PDN) (max. mg) /Ansprechen?	Rezidiv
1	73/männlich	Cholangitis	Pulmonale Noduli Uveitis anterior bds	Schmerzl. Ikterus, B-Symptomatik Visusminderung	1	PE Gallengang (Cholangioskopie)	167,5	> 10/HPF	23	Definitiv	Ja (40 mg)/Ja	Nein
2	76/männlich	Cholangitis	Pulmonal (verdickte Septen)	Bauchschmerzen Erbrechen entfärbter Stuhl dunkler Urin	4	CT-gesteuerte Punktion rechter Leberlappen	133,6	40/HPF	20	Definitiv Vor Histologie: wahrscheinlich	Ja (40 mg)/Ja	Nein
3	54/männlich	Autoimmun-pankreatitis Typ 1	Periaortitis Hepatitis Lymphadeno-pathie	Oberbauchschmerz Bei Rezidiv: Ikterus	1	Perkutane FNP Pankreas, CT-Abdomen	296	50/HPF	46	Definitiv	Ja (40 mg)/Ja	Ja
4	82/männlich	Pseudotumor Lunge	KM-aufnehmende punktförmige ZNS-Läsionen	Inappetenz, Müdigkeit	12	Lingularesektion, tangentiale UL-Resektion, Lymphadenektomie; cMRT	170,3	170/HPF	27	Definitiv Vor Histologie: Möglich	Initial watch&wait, bei ZNS-Manifestation ja (40 mg)/Ja	Nein
5	46/männlich	Autoimmun-pankreatitis Typ 1	Tubulo-interstitielle Nephritis	gürtelförmige Oberbauch-schmerzen Abgeschlagenheit Gewichtsverlust	4	Endosonographische Punktion Pankreas, Nierenbiopsie	281	Reichlich IgG4+ Plasmazellen Storiforme Fibrose	27	Definitiv	Ja (40 mg)/Ja	Nein
6	53/männlich	Retroperitoneale Fibrose	Periaortitis OSG-Arthritis	Akutes postrenales Nierenversagen	40	CT-gesteuerte Punktion retroperitonealer Raumforderung	18,6	25/HPF	28	Definitiv	Ja (40 mg)/Ja	Nein
7	58/weiblich	Retroperitoneale Fibrose	Periaortitis	Bauchschmerzen subfebr. Temperatur, Gewichtsverlust	8	PET-CT	192	Keine Histo	8	Definitiv	Ja (40 mg)/Ja	Nein
8	30/männlich	Pseudotumor Pankreasschwanz bei Autoimmun-pankreatitis Typ 1	DHC-Verdickung	Bauchschmerzen	8	Primär Pankreaslinks-resektion	81,2	60/HPF	39	Definitiv Vor Histologie: Möglich	Primär OP und w&w, dann ja (40 mg)/Ja	Ja
9	75/männlich	Pseudotumor Pankreaskopf	Keine	Bauchschmerzen Inappetenz	12	Primär Whipple-OP	48,1	100/HPF	20	Definitiv Vor Histologie: Möglich	Primär OP kein PDN	Nein
10	81/weiblich	Pseudotumor Pankreaskopf bei Autoimmun-pankreatitis Typ 1	Cholangitis	B-Symptome, schmerzloser Ikterus	12	EUS-Punktion Pankreas	-	>50/HPF	28	Definitiv	Primär DHC-Metallstent	Nein
11	56/weiblich	Pseudotumor Pankreaskopf bei Autoimmun-pankreatitis Typ 1	Leber, Ösophagus	Völlegefühl, Gewichtsverlust, Inappetenz	2	Primär Whipple-OP	199	>50/HPF	24	Definitiv Vor Histologie: Möglich	Kein PDN	nein
12	54/männlich	Pseudotumor Pankreaskopf bei	nein	OBB-Schmerzen, Juckreiz, Inappetenz	4	EUS-Punktion nicht aussagekräftig Operative Exploration bei inoperablem Tumor	14,9	50/HPF	20	Definitiv Vor Histologie:	Ja (40 mg)/Ja	nein
13	65/männlich	Pseudotumor Pankreaskopf	nein	Gewichtsverlust, schmerzloser Ikterus	2	Whipple-OP	-	>50/HPF	20	Definitiv Vor Histologie: Keine Diagnose	Kein PDN	nein
14	66/weiblich	Pseudotumor Niere links	Pankreatitis	Subfebrile Temperatur, Dyspnoe, Urosepsis	1	Nierenbiopsie	75,6	50/HPF	28	Definitiv Vor Histologie: Keine Diagnose	Ja (40 mg)	nein
15	83/männlich	Großer Pseudotumor Niere (Kontakt Zwerchfell)	nein	Dyspnoe Abgeschlagenheit	2	Nephrektomie	72,8	150/HPF	27	Definitiv Vor Histologie: Keine Diagnose	Kein PDN	nein
16	54/weiblich	Pseudotumor M. pectoralis major links	nein	zunehmende präpektorale RF bei Z.n. Mamma-CA	16	Mammographie Operative Entfernung	15,9	70/HPF	20	Definitiv Vor Histologie: Keine Diagnose	Kein PDN	nein
17	70/weiblich	Pseudotumor Gl. Parotis rechts	Nein (PET neg.)	Schwellung Gl. Parotis rechts	4	Speicheldrüsensono Stanzbiopsie	119,5	70/HPF	26	Definitiv Vor Histologie: Keine Diagnose	Kein PDN	nein
18	50/weiblich	Pseudotumor Lymphadenitis colli	nein	Persistierende Lymphadenitis colli	260	LK-Sonographie Neck-Dissektion Level II	48,1	>100/HPF	20	Definitiv Vor Histologie: Keine Diagnose	Kein PDN	nein

Der besondere Fall

FA.31

Ein Hypereosinophiles Syndrom, oder doch nicht?

Olaf Nestler[1], Kristin Meyner[2], Marten Kayser[1], Leonore Unger[1]

[1]Städtisches Klinikum Dresden, Standort Friedrichstadt, I. Medizinische Klinik, Dresden, Deutschland
[2]Städtisches Klinikum Dresden, Standort Friedrichstadt, Zentrum für Reisemedizin, Dresden, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Ein 20-jähriger Patient wurde uns mit einer ausgeprägten Eosinophilie zugewiesen. Als Symptomatik bestanden Bauchschmerzen. Rezidivierend traten diese im Oberbauch kolikartig auf. Es erfolgten in der Vergangenheit umfangreiche Untersuchungen inkl. 3 Gastroskopien, 2 Koloskopien, einer Abdomensonografie und 2 CTs. In den letzten Untersuchungen wurde der V.a. ein Dunbar-Syndrom gestellt und die Indikation zur Spaltung des Ligamentum arcuatum gestellt. Die Beschwerden besserten sich teilweise, die kolikartigen Schmerzen rezidivierten, wenn auch abgeschwächt.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Zum Vorstellungszeitpunkt bestand eine inkomplette B-Symptomatik mit Nachtschweiß seit 3 Wochen und Gewichtsverlust aufgrund mangelnder Nahrungsaufnahme und Abbau des muskulösen Körperbaus. Auffällig waren petechiale Effloreszenzen an den Füßen und eine Leukozytose mit 21,3 Gpt/l davon 8,6 Gpt/l Eosinophilen (40,4%).

Diagnostik:

In den Untersuchungen ergab sich kein abdomineller Fokus, keine Lungen- oder Herzbeteiligung. Das IgE war mit >5000 kU/l massiv erhöht ohne Hinweise für Allergien, die durchgeführte Immunologie komplett negativ. Mehrere Stuhlproben auf Wurmeier waren ebenso negativ wie eine molekulargenetische Knochenmarkuntersuchung auf eine Eosinophilenleukämie-induzierende Mutation. In der Hautbiopsie zeigte sich eine geringe Kapillaritis unter Beteiligung von Eosinophilen ohne Gefäßwandnekrosen.

Therapie:

Wir gingen von einem primären hypereosinophilen Syndrom aus und begannen mit einem Prednisolonstoß mit promptem Ansprechen. Bei 20 mg Prednisolon traten erneut Beschwerden auf. Ein erneuter Stoß erbrachte Linderung. Vor der nächsten Vorstellung wurde rektal Enterobius vermiculais detektiert. Eine Behandlung mit 2 Sequenzgaben von Mebendazol folgte mit gutem Effekt. Bei 10 mg Prednisolon kam es zum erneuten Rezidiv. Nach ausführlichem Gespräch begannen wir mit MTX, Mepolizumab war nicht gewünscht. Nach 4 Wochen wurden erneut Wurmdetektion, daraufhin

wurde MTX abgesetzt und der Patient infektiologisch vorgestellt. Ein mikroskopischer Nachweis von Enterobius vermicularis gelang. Es wurde eine 4-monatige Sequenztherapie mittels Mebendazol begonnen und Prednisolon konnte komplett ausgeschlichen werden.

Weiterer Verlauf:

Mit den neuen Therapieoptionen ist die Eosinophilie weiter in den Vordergrund gerückt. Neben den klassischen Vermutungen unserer Fachrichtung wie Vaskulitiden und Leukämien, sollten wir die Parasitosen nicht aus dem Blick verlieren. Die Diagnostik kann durchaus falsch negativ sein. Es ist zu überlegen bei fehlenden Hinweisen für eine immunologische oder maligne Entität aufgrund der kostengünstigen und nebenwirkungsarmen Medikamente eine probatorische antiparasitäre Therapie unter laborchemischen Kontrollen vor Immunsuppression zu erwägen.

Offenlegungserklärung:

nicht zutreffend

Der besondere Fall

FA.32

In der Schilddrüse steckt die Genese der sklerodermiformen Differentialdiagnose

Olaf Nestler[1], Marten Kayser[1], Leonore Unger[1]

[1]Städtisches Klinikum Dresden, Standort Friedrichstadt, I. Medizinische Klinik, Dresden, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Eine 57-jährige, Patientin wurde mit einem sklerodermiformen Krankheitsbild zugewiesen. Nach einer SARS-CoV-2-Infektion 2020 entwickelte die Patientin ubiquitäre Ödeme. Eine umfangreiche ärztliche Konsultation folgte: Neurologie - KTS ödembedingt mit unklarer Hypästhesie der Arme; Kardiologie – Z.n. Carditis; Rheumatologie - Arthritis mit Prednisolonbehandlung und geringer Besserung; Onkologie - MGUS IgG kappa, Nuklearmedizin - Knochenszintigrafie ohne ossäre Läsionen. Mehrfache Klinikaufenthalte wegen Ödemen und Diuretikatherapien folgten. Im Verlauf wurde die dermale Sklerose mit Bewegungseinschränkung klinisch führend.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Klinisch zeigten sich eine teigige, diffuse, nach zentral abnehmende, dermale Sklerose aller Körperpartien, sekundäre Bewegungseinschränkungen vorwiegend der Hände, aber keine Arthritis, kein Raynaud-Syndrom und auch keine anderen Zeichen einer Systemischen Sklerose.

Diagnostik:

In der Labordiagnostik zeigte sich ein ANA-Titer von 1:320 ohne positive ENA-Differenzierung und ein CRP von 9 mg/l. Die weitere Diagnostik ergab eine normale Herzfunktion, kein Lymphödem, eine Choleycystolithiasis und grenzwertige Hepatosplenomegalie, neurologisch bestand eine axonale PNP, laborchemisch eine gut eingestellte Hypothyreose, im Knochenmark eine reaktive Komponente. Auffällig war dermatologisch nach Biopsie ein Morphea-Bild mit IgM-Ablagerungen an der Basalmembran- welche nicht einzuordnen waren. Ebenso wurde in der Schilddrüse ein Knoten detektiert, welcher in der Feinnadelpunktion einen Wildmeister-Typ II ergab. Zusammenfassend vermuteten wir das Bild eines POEMS-Syndroms und weniger eine Systemische Sklerose.

Therapie:

Vor Therapie sollte die etwas suspekte Gallenblase wie auch die Schilddrüse operativ angegangen werden. Überbrückend begannen wir eine niedrig dosierte Prednisolontherapie mit gutem Ansprechen auf die Arthralgien. Beide Eingriffe verliefen komplikationslos. Neben einem kleinen papillären Schilddrüsenkarzinom zeigte sich bei der Hemithyreoidektomie überraschend ein follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom. Nach interdisziplinärem Tumorboard folgte die kurative Chemotherapie mittels Vincristin/R-CHOP. Bezüglich der arthralgischen Komponente wurde

Prednisolon mit Hydroxychloroquin kombiniert. Ein wesentlicher Teil der vorwiegend supportiven rheumatologischen Therapie ist durchgängig rezeptierte Ergo- und Physiotherapie. Klinisch ergab sich bereits eine Besserung der Beweglichkeit und der Hautverdickungen.

Weiterer Verlauf:

Neben der Morphea und dem Skleromyxödem ist das POEMS-Syndrom eine seltene und häufig nicht erkannte Differentialdiagnose der Systemischen Sklerose bzw. sklerodermiformer Hautveränderungen. Dabei sind die einzelnen Symptome der Systemerkrankung häufig diagnostiziert jedoch nicht kombiniert betrachtet. Neben den atypisch gelegenen Malignomen, welche ursächlich sind, muss bedacht werden, dass die immunsuppressive Therapie untergeordnet ist und eine onkologische Therapie führend.

Offenlegungserklärung:

nicht zutreffend

Der besondere Fall

FA.33

Drei in Eins - drei Diagnosen in einem Patienten?

Carolin Hentze[1 1], Anna Frey[4], Nils Venhoff[1], Lars Kemna[3], Khalid Shoumariyeh[2]

[1]Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Freiburg, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland
[3]Freiburg im Breisgau, Nuklearmedizin, Freiburg im Breisgau, Deutschland
[4]Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Pathologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Der heute 30-jährige Patient wurde bereits seit seiner Jugend aufgrund rezidivierender, teils therapierefraktärer Arthritiden behandelt. Neben einer HLA-B27-positiven juvenilen idiopathischen Arthritis, wurden im Verlauf eine Chlamydien-assoziierte reaktive Arthritis und bioptisch eine chronisch rekurrierende nicht-bakterielle Osteomyelitis des Os cuboideum diagnostiziert. Vor 9 Jahren wurde im Bereich der Nasennebenhöhlen histologisch der Verdacht auf eine Rosai-Dorfman-Destombes-Krankheit geäußert, jedoch keine spezifische Therapie eingeleitet.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Der Patient stellt sich mit einer deutlichen schmerzlosen Mittelgesichtsschwellung vor. Auffällig ist eine nasale Sprache, welche aktenanamnestisch seit 2012 wiederholt bei klinischer Vorstellung dokumentiert wurde. Er berichtet eine wenige Wochen zurückliegende schmerzhafte Kniegelenksschwellung, die bereits rezidivierend aufgetreten sei und unter Glukokortikoidtherapie gebessert sei. Die nasalen Beschwerden seien bisher nicht steroidresponsiv gewesen.

Diagnostik:

Eine MR-Bildgebung des Kniegelenks zeigte im distalen Femur und der proximalen Tibia metadiaphysär und epiphysär multiple homogen kontrastmittelaufnehmende Knochenmarkinfiltrate, vergleichbar mit dem früheren MR-morphologischen Befund des Os cuboideum (siehe oben). Die histopathologische Untersuchung einer Knochenbiopsie aus einer kniegelenksnahen Läsion ergab eine ossäre Manifestation der zuvor bereits im HNO-Trakt histologisch gesicherten Rosai-Dorfman-Destombes-Krankheit. Die erweiterte radiologische / bioptische Diagnostik, ergab weitere ossäre Läsionen sowie die Trachea stenosierende Weichteilmanifestationen.

Therapie:

Aufgrund funktioneller Einschränkungen bei Trachealstenose erfolgen mehrere Resektionen im Bereich der oberen Atemwege. Bei histologischem Nachweis RDD-typischer Manifestationen in verschiedenen Lokalisationen ist trotz bisher fehlendem Mutationsnachweis (whole exome Sequencing) in Kooperation mit der hiesigen Onkologie die weitere Therapie mittels MEK-Inhibitor (Cobimetinib) geplant.

Weiterer Verlauf:

Ossäre Manifestationen der RDD machen <10% der dokumentierten Fälle aus. Diagnosestellung und Therapiefindung sind weiterhin aufgrund der Seltenheit der Erkrankung erschwert. Inzwischen ergeben sich dennoch aus den dokumentierten Fällen verschiedene Therapieansätze mit gutartigem Verlauf und klinischem Ansprechen. Inwieweit auch die entzündlich-rheumatischen Symptome von der Therapie der RDD beeinflusst werden, wird sich im weiteren Verlauf zeigen.

Quellenangaben:

1 https://ashpublications.org/blood/article/131/26/2877/39185/Consensus-recommendations-for-the-diagnosis-and

Der besondere Fall

FA.34

Rasch progrediente muskuläre Verkalkung im Kindesalter – eine seltene Entität

Mareike Lieber[1 2], Anton Georg Henssen[3], Patrick Hundsdörfer[4], Anne-Marie Knieper[1 2], Elisabeth Rolfes[1 2], Birgit Spors[5], Simon Veldhoen[6], Anne Sae Lim von Stuckrad[1 2], Tilmann Kallinich[1 2 7 8]

[1]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Sektion Rheumatologie, Berlin, Deutschland
[2]Charité Universitätsmedizin Berlin, Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Deutschland
[3]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie und Hämatologie, Berlin, Deutschland
[4]Helios Klinikum Berlin-Buch, Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland
[5]Helios-Klinikum Berlin-Buch, Diagnostische und interventionelle Radiologie, Kinderradiologie, Berlin, Deutschland
[6]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Radiologie, Pädiatrische Radiologie, Berlin, Deutschland
[7]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ), ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Deutschland
[8]Berliner Institut für Gesundheitsforschung in der Charité – Universitätsmedizin Berlin,, Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

Vorgestellt werden drei Fälle, die sich mit einer rasch progredienten schmerzhaften Schwellung im Bereich eines großen Skelettmuskels manifestieren.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Fall 1: Bei einem 13-jährigen Mädchen zeigt sich eine rasch wachsende atraumatische schmerzhafte Schwellung der Rückenmuskulatur im BWS-Bereich.
Fall 2: Bei einem 10-jährigen Mädchen tritt innerhalb weniger Tage eine rasch wachsende, schmerzhafte Schwellung am rechten Trizepsmuskel mit lokalen Entzündungszeichen auf. Sie spielt seit kurzem Tennis.
Fall 3: Bei einem 7-jährigen Jungen tritt innerhalb einer Woche eine schmerzhafte Schwellung der linksseitigen Glutealmuskulatur auf, die zur Laufunfähigkeit führt. Retrospektiv wird von einem Sturz aufs Gesäß berichtet.

Diagnostik:

Fall 1: Eine Probebiopsie ergibt eine spindelzellige Läsion mit Ausbildung von unmineralisierter Matrix. In der FISH-Analyse der Läsion lässt sich in 40% der Zellkerne ein Bruch im *USP6*-Gen

nachweisen. Zusammen mit der MR-Bildgebung wird die Diagnose einer Myositis ossificans circumscripta (MOC) gestellt. Eine Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) wird molekulargenetisch ausgeschlossen.
Fall 2: In der Sonographie und MR-Tomographie zeigt sich eine max. 7x3,7x3cm große Läsion mit Entzündungsreaktion und Verknöcherungsstrukturen. Diagnose einer MOC ohne Durchführung einer Biopsie.
Fall 3: In der MR-Tomographie zeigt sich eine 3,4x3x4,3cm große Struktur mit angedeuteter ringförmiger Kalzifikation. Die Diagnose einer MOC wird in der CT-Bildgebung mit deutlichem Nachweis von Kalzifikationen im Randbereich gesichert. Eine FOP wird molekulargenetisch ausgeschlossen.

Therapie und Verlauf:

Fall 1: Unter konservativen Maßnahmen zeigt sich eine spontane Remission nach 7 Monaten.
Fall 2: Nach einer kurzen antibiotischen Therapie erfolgt eine Therapie mit NSAR und oralem Prednisolon (2mg/kgKG/Tag) über 6 Wochen. Nach 4 Wochen sonographische Konsolidierung und rückläufige Beschwerden. Drei Jahre später treten erneut Schmerzen am rechten Arm auf, in der Bildgebung zeigt sich weiterhin eine Größenregredienz.
Fall 3: Unter einer Therapie mit NSAR und oralem Prednisolon kommt es zur Besserung des Laufverhaltens. Bei erneuter Schmerzzunahme unter Prednisolonreduktion werden zwei Methylprednisolonpulse durchgeführt und eine additive Methotrexattherapie eingeleitet, mit dem Ziel die Prednisolontherapie ausschleichen zu können.

Diskussion:

Die Myositis ossificans circumscripta (MOC) ist im Kindesalter nur in kleinen Fallserien beschrieben (1,2). Es wäre wünschenswert auf nationaler Ebene zu einem gemeinsamen Vorgehen in der Diagnostik und Therapie dieser seltenen Erkrankung unklarer Ätiologie zu finden.

Quellenangaben:

1 Sferopoulos NK, Kotakidou R, Petropoulos AS. Myositis ossificans in children: a review. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2017 May;27(4):491-502. doi: 10.1007/s00590-017-1932-x. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28275867.
2 de Silva MV, Reid R. Myositis ossificans and fibroosseous pseudotumor of digits: a clinicopathological review of 64 cases with emphasis on diagnostic pitfalls. Int J Surg Pathol. 2003 Jul;11(3):187-95. doi: 10.1177/106689690301100305. PMID: 12894350.

Offenlegungserklärung:

Trifft nicht zu.

Der besondere Fall

FA.35

„Das geht mir ganz schön auf die Nerven!“ Sensomotorische axonale Polyneuropathie als Erstmanifestation eines Primären Sjögren Syndroms

Luisa Schneider[1], Jörg Henes[1], Sebastian-Jonas Saur[1], Alexander Grimm[2]

[1]Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin II, Tübingen, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Neurologie, Tübingen, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Anfang des Jahres wurde ein 79-Jähriger, männlicher Patient in unserer Rheumatologischen Ambulanz vorstellig. Die initiale Vorstellung erfolgte über die Neurologische Klinik mit, seit zehn Jahren bestehender und einem Monat progredienter Polyneuropathie, im Sinne von aufsteigenden, symmetrischen Sensibilitätsstörung der Füße mit progredienter Gangstörung. Betroffen waren insbesondere die unteren Extremitäten. Die Familienanamnese, Medikamenten- und Genussmittelanamnese sowie Berufsanamnese, insbesondere in Hinblick auf Exposition gegenüber Polyneuropathie induzierenden Substanzen waren unauffällig. Die internistisch- rheumatologische Anamnese war ebenfalls nicht wegweisend, ohne Arthralgien, Myalgien oder Sicca-Symptomatik. Lediglich eine Lippentrockenheit wurde vom Patienten beklagt.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Die neurologische Untersuchung bot ein diskret paraparetisches, breitbasig ataktisches Gangbild, eine distal symmetrisch strumpfförmige Hypästhesie und Pallästhesie. Weiterhin zeigte sich ein abgeschwächter Achillessehnenreflex, eine Fußheber- und Eversionsparese, ein ataktischer Knie-Hacke-Versuch und pathologischer Romberg Test.

Diagnostik:

Es erfolgte eine elektrophysiologische Untersuchung sowie Nervensonografie, welche auffällig waren. In Zusammenschau wurde eine afferent-ataktische sensibel betonte Polyneuropathie mit Fehlen oder zumindest deutlicher Reduktion vorallem der sensiblen Nervenaktionspotentiale diagnostiziert. Aufgrund dieses Befundes wurde von den Kollegen der Neurologie differentialdiagnostisch der Verdacht auf ein Sjögren Syndrom geäußert und der Patient bei uns vorgestellt.

Komplettierend wurde eine Labordiagnostik mit Immunpathologie veranlasst, in der sich Anti-SSA-AK und SSB-AK nachweisen ließen. Die Sonografie der Speicheldrüsen, Saxon- und Schirmertest waren aber unauffällig. Somit ergänzten wir eine Speicheldrüsenbiopsie, in der sich chronische Entzündungskomponenten entsprechend Grad 4 nach Chisholm und Mason zeigten. Damit konnte die

Erstdiagnose eines Sjögren- Syndroms bei positivem Antikörpernachweis und Histopathologischer Sicherung gestellt werden.

Therapie:

Eine Therapie mit Steroiden und Hydroxychloroquin wurde begonnen.

Weiterer Verlauf:

In der Literatur sind Fälle neurologischer Manifestationen des Sjögren- Syndroms beschrieben. Dabei treten periphere Neuropathien am häufigsten und in bis zu 25 % auf (1). Man vermutet hierbei eine Ganglionitis bzw. Atrophie der Spinalganglien. Nichtsdestotrotz sollten andere Ursachen der Polyneuropathie vor Diagnosestellung gründlich überprüft und ausgeschlossen werden. Bei positivem Antikörperbefund sollte dann auch bei fehlender Sicca-Symptomatik eine Speicheldrüsenbiopsie ergänzt werden.
*Unter Hydroxychloroquin stellte sich ein stabiler Befund der neuropathischen Beschwerden ein. Der weitere Verlauf ist abzuwarten, die Therapie gegebenenfalls zu eskalieren***.**

Quellenangaben:

(1) Sène D, Jallouli M, Lefaucheur JP, Saadoun D, Costedoat-Chalumeau N, Maisonobe T, Diemert MC, Musset L, Haroche J, Piette JC, Amoura Z, Cacoub P. Peripheral neuropathies associated with primary Sjögren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy. Medicine (Baltimore). 2011 Mar;90(2):133-138. doi: 10.1097/MD.0b013e31820fd2d1. PMID: 21358442.

Der besondere Fall

FA.36

Proteinurie bei Lupus: Immer gleich Lupusnephritis?

Nadine Al-Azem[1], Amelie Friederike Menke[2], Ulrich Jehn[2], Barbara Heitplatz[3], Veerle Van Marck[3], Martin A. Kriegel[1], Rebecca Hasseli-Fräbel[1]

[1]Uniklinik Münster, Sektion Rheumatologie, Münster, Deutschland
[2]Münster, Med D, Allgemeine Innere Medizin, Nephrologie, Münster, Deutschland
[3]Münster, Pathologie, Münster, Deutschland

Vorgeschichte:

Eine 60-jährige Patientin mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) (Krankheitsdauer 29 Jahre) stellt sich mit progredienter Proteinurie und steigenden Nierenretetionsparametern bei bekannter präterminaler Niereninsuffizienz vor.
Seit Diagnosestellung erfolgt eine Therapie mit Hydroxychloroquin und niedrig dosiertem Prednisolon. Mycophenolat wurde 2021 aufgrund vermehrter Krankheitsaktivität mit Gesichtserythem, Leukopenie und Komplementverbrauch sowie erhöhten anti-dsDNA- und anti-SS-A/-SS-B-Antikörpern begonnen.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Klinisch imponierte die beschriebene Proteinurie und steigende ierenretentionsparameter, dabei war die Patientin asymptomatisch.

Diagnostik:

Es zeigte sich 07/2022 erneut ein Kreatininanstieg auf 3,27 mg/dl mit einer konsekutiven GFR von 15 ml/min (Kreatininverlauf: 12/2018 1,7 mg/dl, 07/2019 2,3 mg/dl, 08/2021 2,9 mg/dl, 09/2021 3,4 mg/dl, 06/2022 2,96 mg/dl).
Die Autoimmunserologie präsentierte sich 07/2022 wie folgt ohne Komplementverbrauch: Anti-dsDNA-Antikörper: 1,9 IU/ml (08/2021: 11,4 U/ml, RIA), SS-A-Antikörper: >240 U/ml (08/2021: >200 U/ml), SS-B-Antikörper: 107 U/ml (08/2021: 320 U/ml).
Aufgrund steigender Nierenretentionsparameter erfolgte 01/2022 eine Nierenbiopsie. Hier wurde eine geringe Nephrosklerose, reaktive fokal segmentale, fokal globale Sklerose (3 von 7 Glomerula), herdförmige Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose (40 % des Kortex betreffend) beschrieben, ohne eindeutige Zeichen einer Lupusnephritis.
Bei weiter steigenden Nierenretentionsparametern und Proteinurie erfolgte 07/2022 eine erneute Nierenbiopsie in unserer Klinik, in welcher eine mäßige Nephrosklerose und geringe arterioläre Hyalinose, tubulointerstitielle Nephritis mit fokalem akuten Tubulusschaden und mäßiggradiger chronischer Parenchymschädigung der Rinde beschrieben wurde. Zudem waren zahlreiche,

überwiegend monozytär lokalisierte Lamellenkörperchen (sogenannte Myelin oder Zebra Bodies) nachweisbar, welche Ausdruck intralysosomaler Phospho- oder Glycosphingolipidablagungen sind.

Therapie

Aufgrund des Nachweises der Lamellenkörperchen wurde die Therapie mit Hydroxychloroquin beendet. Da kein Nachweis einer aktiven Lupusnephritis vorlag, wurde die Therapie mit Mycophenolat auf Azathioprin umgestellt.
Für einen Morbus Fabry als wichtigste Differenzialdiagnose für die sog. Zebra Bodies fand sich kein Hinweis.

Weiterer Verlauf und Diskussion

Nach Absetzen von Hydroxychloquin kam es zu einer Stabilisierung der Nierenretentionsparameter, jedoch mit einer unveränderten Proteinurie. Es gibt bisher nur wenige Veröffentlichungen dieser seltenen Nebenwirkung unter Hydroxychloroquin mit Nachweis von Lamellenkörperchen. Dieser Fall zeigt die Notwendigkeit einer Nierenbiopsie zur Abklärung einer Proteinurie bei SLE, um mögliche Differentialdiagnosen zu erfassen.

Der besondere Fall

FA.37

Disseminierte-kutane nichttuberkulösen Mykobakteriose unter TNF-alpha Inhibitoren

Iulia Roman[1], Alina Patru[2], Evangelos Rousis[2], Xenofon Baraliakos[2], Ioana Andreica[2]

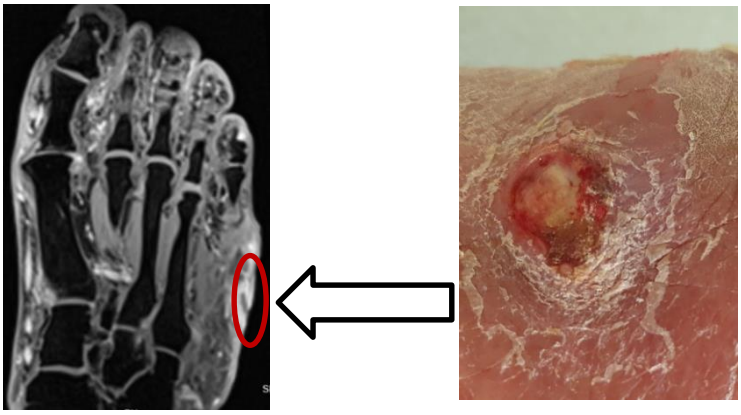
[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland
[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland

Vorgeschichte:

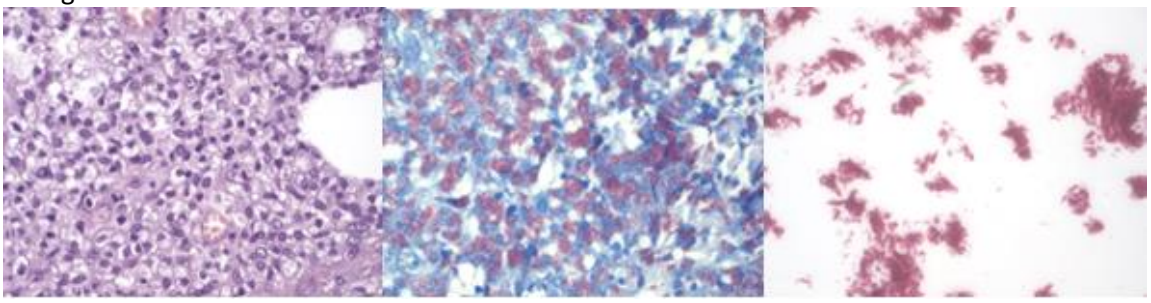
Der 71-jährige Patient mit bekannter seropositiver rheumatoider Arthritis wurde von uns im März 2023 mit initial unklaren erhöhten Entzündungsparametern, einem ungewollten Gewichtsverlust von 13 kg, Nachtschweiß, Fieber bis 38° nachts, generalisierter Schmerzsymptomatik und unklaren Hautveränderungen stationär aufgenommen.
Die B-Symptomatik begann anamnestisch im September 2022 nach Einleitung einer Basistherapie mit Golimumab. Der Patient hatte initial Husten mit grauem Auswurf und Fieber. Der Husten sei im Oktober abgeklungen, die B-Symptomatik mit Inappetenz, Nachtschweiß und Fieberschüben habe jedoch weiter bestanden.
Die generalisierte Schmerzsymptomatik bestehe seit Anfang November. Bei im Verlauf schmerzhaft geschwollenen Gelenken, erhöhtem Steroidbedarf und nachgewiesenem entzündlichen Gelenkpunktat im Sprunggelenk wurde die Basistherapie auf ein JAKi umgestellt. Diese wurde im Verlauf und bei fehlendem Ansprechen auf einen IL-6-Inhibitor und zuletzt auf Abatacept umgestellt. Die Beschwerden persistierten.
Die Hautveränderungen bestanden seit November 2022 und wurden initial als derbe subkutane Knötchen beschrieben, die symmetrisch an beiden Unterschenkeln und Unterarmen auftraten. Im Verlauf entwickelten sich an diesen Stellen Ulzerationen und Abszesse. Der Patient erinnerte sich retrospektiv weder an offene Wunden noch an einen bewussten Kontakt mit möglicherweise kontaminiertem Wasser. Eine initial im Januar 2023 durchgeführte Hautbiopsie ergab einen unspezifischen, am ehesten als reaktiv einzustufenden Befund mit teils abszedierendem, teils granulomatösem Entzündungsmuster.

Diagnostik:

Laborchemisch waren die Entzündungsparameter mit einem CRP-Wert von 19,1 mg/dl deutlich erhöht. Procalcitonin und Leukozyten lagen im Normbereich.
Im durchgeführten PET-CT zeigten sich multiple, relativ intensive fokale Mehranreicherungen vor allem subkutan in den Weichteilen und eine wandständige Schleimhautschwellung in den Kieferhöhlen beidseits.



Wir veranlassten eine weitere Hautbiopsie am linken dorsalen Oberarm. Es zeigte sich eine noduläre dermale Entzündungsreaktion mit reichlich Makrophagen, epitheloiden Zellen ohne Nachweis von Granulomen. In den Makrophagen fanden sich massenhaft Ziehl-Neelsen-positive, rot gefärbte Stäbchen. In den initial entnommenen Hautbiopsien konnte mittels Ziehl-Neelsen-Färbung eine Mykobakteriose nachgewiesen werden. Zur Typisierung der Mykobakterien wurde eine molekularpathologische Aufarbeitung durchgeführt. Hierbei konnte DNA von M. haemophilium nachgewiesen werden.



Die Untersuchung des Sputums an drei aufeinander folgenden Tagen ergab keinen Nachweis von M. tuberculosis-Komplex-DNA (PCR). Der TB-ELISPOT blieb negativ.
Die asservierten Proben aus der Nasenschleimhaut zeigten eine hochgradige chronische und floride Entzündung mit ausgedehnten Nekrosen und dem Nachweis von nicht-tuberkulöser Mykobakterien (NTM)-DNA.

Therapie:

Nach Erhalt des histopathologischen Befundes wurde die Steroiddosis reduziert und die Therapie mit Abatacept und MTX pausiert. Basierend auf den Empfehlungen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) wurde eine Dreifachtherapie mit Azithromycin, Rifampicin und Ciprofloxacin eingeleitet.

Weiterer Verlauf:

Nach Beginn der o.g. Therapie zeigten sich die Entzündungsparameter rückläufig. Die schwere Sinusitis wurde im Rahmen einer Mykobakteriose interpretiert.

Offenlegungserklärung:

Es besteht kein Interessenkonflikt

Der besondere Fall

FA.38

Eine Hauterkrankung als Ursache einer therapierefraktären seronegativen Arthritis

Julia Lichtnekert[1], Hendrik Schulze-Koops[1]

[1]LMU Klinikum, Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, München, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Patient 1: Der 45-jährige Patient entwickelte seit 2007 eine Oligoarthritis (wechselnde Beteiligung des linken Handgelenks, MCP und PIP-Gelenke links) und rezidivierende Tenosynovitiden der Beuge- und Strecksehen der linken Hand. Folgende Therapien erfolgten bereits ohne Effekt und sind wieder abgesetzt worden: Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Adalimumab und Infliximab. Auf systemische und intraartikuläre Glukokortikoidtherapie zeigte sich ein partielles Ansprechen. Zudem erfolgten eine Synovektomie am linken Handgelenk und eine Tenosynovektomie der Extensorensehnen der linken Hand. Der Patient klagte immer wieder über ein juckendes papulonoduläres Exanthem am Stamm. Wiederholte Tumorabklärungen waren unauffällig.
Patient 2: Der 33-jährige Patient entwickelte seit 2021 eine Oligoarthritis (wechselnde Beteiligung der Handgelenke, Knie, OSG und Schultern beidseits) und Tenosynovitiden der Beuge- und Strecksehen beider Hände. Folgende Therapien erfolgten bereits ohne Effekt und sind wieder abgesetzt worden: Methotrexat, Adalimumab, Filgotinib und Infliximab. Auf systemische und intraartikuläre Glukokortikoidtherapie zeigte sich ein partielles Ansprechen. Im Verlauf berichtete der Patient kleine druckdolente Knötchen im Bereich der Ellenbogen, PIP D2 und D3 beidseits zu haben. Die Tumorabklärung war unauffällig.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Arthritis und papulonoduläre Hautveränderungen

Diagnostik:

Die Histologien der papulonodulären Hautveränderungen bei beiden Patienten zeigten histiozytäre Infiltrationen mit multinukleären Riesenzellen und Nachweis von CD68. Die Befunde sind passend zur Diagnose einer multizentrische Retikulohistiozytose (MRH).

Therapie:

Umstellung der immunmodulierenden Therapie auf Tocilzumab.

Weiterer Verlauf:

Patient 1 ist seit der Umstellung auf Tocilzumab ohne begleitende Glucokortikoidtherapie beschwerdefrei. Bei Patient 2 wurde die Infliximab-Therapie nach Ausdosierung kürzlich beendet und die Umstellung auf Tocilizumab ist geplant. Es bestehen zur Therapie der MRH nur Fallberichte (ca. 300 Fälle weltweit) mit der besten Datenlage für TNF-Blockade. MRH scheint mit Malignomen assoziiert zu sein, daher ist ein regelmäßiges Tumorscreening sinnvoll.

Der besondere Fall

FA.39

Multiple atraumatische Frakturen – nicht immer ist es eine Osteoporose oder ein Tumor

Delila Singh[1], Nina Hesse[2], Alla Skapenko[1], Hendrik Schulze-Koops[1]

[1]Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum, München, München, Deutschland
[2]Klinik und Poliklinik für Radiologie, LMU Klinikum, München, München, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Eine 73 – jährige Patientin mit einer rheumatoiden Arthritis (ED 2015) stellt sich unter einer seit 4 Jahren bestehenden immunmodulierenden Therapie mit Methotrexat (15 mg/1 x Woche s.c) mit 3 unabhängigen atraumatischen Schmerzepisoden der Füße vor.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Fußschmerzen mit Bewegungseinschränkung

Diagnostik:

Im Juni 2020, 8 Monate nach dem Beginn mit Methotrexat, wurde aufgrund von Schmerzen eine MRT-Untersuchung des rechten Fußes mit dem Nachweis einer Kalkaneusfraktur durchgeführt. Die Fraktur wurde im Rahmen der bekannten Osteoporose, die bereits mit Wirbelkörperfrakturen einher ging, gewertet. Für die Osteoporose erfolgte fortwährend eine Therapie (u. a. Alendronat, Denosumab).
Im Mai 2022 kam es zu Schmerzen im linken Fuß. In einer MRT-Untersuchung konnte eine 2 - fache Fraktur des Kalkaneus nachgewiesen werden.
Im weiteren Verlauf traten erneut Beschwerden des rechten Fußes auf. Im September 2022 konnten mr-morphologisch Frakturen am anterioren und dorsalen Kalkaneus, am Kuboid und der distalen Tibia nachgewiesen werden, die als Insuffizienzfrakturen gewertet wurden. Die Frakturen sahen wir im Zusammenhang mit der erfolgten MTX-Therapie. Assoziiert und pathognomonisch unter dieser Therapie ist der Nachweis von mäanderförmigen Frakturen an der unteren Extremität.

Therapie:

Da die Frakturen im Rahmen einer Methotrexat-Osteopathie gewertet wurden, beendeten wir die Therapie mit Methotrexat. Da ein weiterer Behandlungsbedarf der rheumatoiden Arthritis bestand, wurde eine IL6 - Rezeptor – Inhibition mit Tocilizumab (162 mg/1x Woche, s.c.) begonnen.

Weiterer Verlauf:

Wenige Wochen nach Absetzen von Methotrexat waren die Fußschmerzen regredient. Die rheumatoide Arthritis blieb wie bereits unter Methotrexat jetzt unter Tocilizumab in Remission.

Schlussfolgerung

Die Lokalisation der Insuffizienzfrakturen kann hinweisgebend auf eine medikamententoxische Osteopathie mit Methotrexat sein. Das Auftreten von 4 Frakturen in einer Extremität ist dennoch selten. Die Frakturen treten in abnehmender Reihenfolge an folgenden Knochen gehäuft auf: distale Tibia > Calcaneus > proximale Tibia > Tarsus > Metatarsus. CAVE: Frakturen in Gelenknähe können als Aktivität der Grunderkrankung fehlgedeutet werden.

Der besondere Fall

FA.40

Eine extrapulmonale Sarkoidose zum Kopfzerbrechen

Nils Venhoff[1], Sylvia Timme-Bronsert[2], Anna-Maria Kanne[1]

[1]Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Klinische Pathologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Im Alter von 30 Jahren entwickelte die Patientin eine Raumforderung der Gl. submandibularis rechts mit suspektem angrenzenden Lymphknoten, sodass eine Submandibulektomie mit Lymphknoten-Exzision erfolgte. Histopathologisch zeigte sich eine granulomatös-epitheloidzellige Sialadenitis. Bei ähnlicher Manifestation auch der kontralateralen Speicheldrüse wurde der V. a. eine extrapulmonale Sarkoidosemanifestation gestellt. Nach einem niedrigdosierten Steroidstoß kam es zu einer drei Jahre andauernden Remission.
Vor ca. einem Jahr gab die Patientin ein verschwommenes Sehen an und es kam zu einer deutlichen Knotenbildung an bestehenden Tätowierungen. Ophthalmologisch wurde eine beidseitige Panuveiitis diagnostiziert. An den Tätowierungen konnte bioptisch eine Hautsarkoidose nachgewiesen werden. Es erfolgte daher eine Therapieeinleitung mit Azathioprin und ein Steroidstoß.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Drei Monate später stellte sich die Patientin bei stärksten Kopf- und Nackenschmerzen sowie Schwindelanfällen in der Notaufnahme vor. NSAR und Novalgin hatten nur zu einer marginalen Besserung der Beschwerden geführt. Aufgrund einer Lymphopenie waren zuvor nur 50mg Azathioprin am Tag eingenommen worden. Die Steroidtherapie war wenige Tage zuvor ausgeschlichen worden.

Diagnostik:

Klinisch zeigten sich bis auf meningeale Reizungszeichen keine Auffälligkeiten. Eine Liquorpunktion erbrachte einen unauffälligen Befund. Serologisch imponierte eine leichtgradige D-Dimer- und CRP-Erhöhung, sodass zum Ausschluss einer Sinus-Venenthrombose eine kranielle MRT-Bildgebung erfolgte.
Hier zeigte sich eine deutliche Auftreibung mit Kontrastmittel-Enhancement der Hypophyse, des Hypophysenstils und geringer auch des Hypothalamus, sodass der hochgradige Verdacht auf eine Hypophysitis mit Hypothalamusbeteiligung bei Neurosarkoidose gestellt wurde. Konsekutiv kam es zu einem kompletten Ausfall der gonadotropen, thyreotropen und adrenocorticoiden Achse sowie einer Entzügelungshyperprolactinämie.

Therapie:

Therapeutisch erfolgte ein Steroidstoß (beginnend mit 100mg i.v.) und eine Therapieeskalation auf Infliximab 5mg/kg KG alle 8 Wochen sowie eine niedrigdosierte Methotrexattherapie mit 7,5mg/ Woche zur Anti-Drug-Antikörper-Minimierung. Bei endokrinologischer Insuffizienz wurde eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin, Hydrocortison und einer zyklischen Hormonsubstitution eingeleitet.

Weiterer Verlauf:

Nach initial umfänglichem Therapieansprechen entwickelte die Patientin nach Reduktion der Steroiddosis auf 5mg/ Tag erneut Hautmanifestationen an den Tätowierungen und migränöse Kopfschmerzen. Serologisch ergab sich zu diesem Zeitpunkt aber kein H. a. eine Krankheitsaktivität. Aufgrund der Klinik wurde die Methotrexat-Dosis auf 15mg/ Woche angehoben und die Steroidtherapie kurzfristig erhöht. Aktuell besteht seit 5 Monaten Beschwerdefreiheit. Eine kranielle MRT-Verlaufskontrolle ist für April 2023 geplant.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren habe keine mit diesem Fall in Verbindung stehenden Interessenskonflikte.

Der besondere Fall

FA.41

Ist es ein Bronchialkarzinom?

Laura Steimke[1], Verena Becker-Tallone[1], Michael Gernert[2], Marc Schmalzing[2], Pascal Strunz[2], Matthias Fröhlich[2], Eva Schwaneck[1]

[1]AK Altona, Hamburg, Deutschland
[2]Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Übernahme einer 61-jährigen Patientin mit progredienter Dyspnoe, Brustschmerzen und Gelenkbeschwerden. In der Vorgeschichte berufliche Asbestexposition und erheblicher Nikotinabusus. Im CT Thorax hochgradiger Verdacht auf Bronchialkarzinom bei zentraler Raumforderung mit Infiltration des Mediastinums, Lymphknotenvergrößerungen, Pleuraergüssen mit knotigen pleuralen Verdichtungen und einseitiger Nebennierenvergrößerung. In der Bronchoskopie mit EBUS sowie Pleurapunktion kein Nachweis von Malignität

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Bei Übernahme klagte die Patientin über neu aufgetretene Gelenkbeschwerden sowie plötzlich einsetzende Dyspnoe. Insbesondere die Hand- und Kniegelenke waren betroffen, zudem war eine Morgensteifigkeit (>30min) vorhanden. In der Vergangenheit hatte sie bereits mehrfach rezidivierende, anfallsartige Ganzkörperschmerzen bemerkt.

Diagnostik:

Laborchemisch zeigten sich erhöhte Entzündungsparameter, ein hochtitriger Rheumafaktor (367 kU/l) und CCP-Antikörper (833 U/ml) sowie Antinukleäre Antikörper (1:320). Zusätzlich Nachweis von Ku-Antikörper und grenzwertigen signal-recognition-particle-Antikörper. Keine Erosionen im Röntgen der Hände und Füße.
Wir stellten die Diagnose einer seropositiven rheumatoiden Arthritis mit pulmonaler Beteiligung und Verdacht auf Overlap-Syndrom aufgrund der Antikörperkonstellation und der Lungenbeteiligung. Im Verlaufs CT-Thorax (14 Tage nach initialer Vorstellung) unter Prednisolontherapie präsentierte sich eine Größenregredienz der Raumforderung sowie der Pleuraergüsse, jedoch nun neu aufgetretene fibrotische Veränderungen und zunehmende Pleurablattverdickungen. Es zeigte sich erneut eine unspezifische Histologie, kein Nachweis einer Malignität. Eine BG- Begutachtung wurde eingeleitet.

Therapie:

Unter Prednisolontherapie mit 50mg für 6 Tage ausbleibende Besserung, daher Eskalation auf 100mg für 3 Tage. Hierunter Besserung der Beschwerden, insbesondere der Dyspnoe und Morgensteifigkeit. Beginn einer Therapie mit Methotrexat 15 mg sowie Abatacept 125 mg wöchentlich.

Weiterer Verlauf:

Im erneuten Thorax-CT (5 Monate nach initialer Vorstellung) nahezu vollständige Rückbildung sämtlicher pulmologischer Veränderungen. Die Dyspnoe ist weiter rückläufig, keine thorakalen Beschwerden mehr. Auch die Gelenkbeschwerden im Rahmen der Rheumatoiden Arthritis sind zuletzt in Remission. Laborchemisch Normalisierung der Entzündungsparameter, deutliche Regredienz von Rheumafaktor und CCP-Antikörper sowie Negativierung der Ku-Antikörper und Signal-recognition-particle-Antikörper. Aufgrund des Verlaufs unter Therapie gehen wir von einer ausgeprägten pulmonalen Beteiligung als Initialmanifestation einer seropositiven Rheumatoiden Arthritis aus.

Offenlegungserklärung:

LS: keine
VBT: keine
MG: AbbVie, Lilly, Hexal, Janssen, Novartis, Pfizer, Takeda
MS: Chugai/Roche, Hexal/Sandoz, Gilead, AbbVie, Janssen-Cilag, Boehringer/Ingelheim, onkowissen.de, EUSA-Pharma, Novartis, AstraZeneca, Amgen, medac, Lilly, Galapagos, UCB, BMS, Mylan, Medac, UC.
PPS: Janssen, Chugai, AbbVie, Galapagos
MF: AbbVie, Novartis, Eli Lilly, Janssen, Galapagos.
ECS: Janssen, Chugai, Takeda (Shire), AbbVie, Novartis, Pfizer, Galapagos, Amgen, Otsuka.

Der besondere Fall

FA.42

Eine seltene Ursache für akrale Nekrose

Laura Steimke[1], Verena Becker-Tallone[1], Michael Gernert[2], Marc Schmalzing[2], Pascal Strunz[2], Matthias Fröhlich[2], Axel Larena-Avellaneda[1], Eva Schwaneck[1]

[1]AK Altona, Hamburg, Deutschland
[2]Julius-Maximilians-Universität Würzburg , Würzburg, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Die 69-jährige Patientin stellte sich mit seit einem Jahr progedientem Leistungsabfall vor. Sie berichtete über wiederkehrende Paukenergüsse und blutigen Schnupfen. In einem vorherigen stationären Aufenthalt waren eine Troponinerhöhung mit Sinustachykardie unklarer Genese aufgefallen.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Bei Aufnahme klagte die Patientin über eine ausgeprägte sensomotorische Polyneuropathie mit immobilisierender Paraparese beider Beine sowie nicht heilender Hautulzerationen an den Unterschenkel und Gewichtsverlust von 4 kg. Zudem zeigten sich livide Verfärbung der Finger beidseits mit beginnende Nekrosen der Fingerkuppen. Die Patientin lehnte eine Impfung gegen COVID-19 ab.

Diagnostik:

Laborchemisch zeigte sich initial eine CRP-, CK- und Troponin-Erhöhung sowie der Nachweis von dysmorphen Erythrozyten im Urin. Zudem konnten cANCA von 1:160 und Proteinase 3-Antikörper von 157 U/ml nachgewiesen werden.
Die Polyneuropathie wurde elektromyographisch bestätigt, eine Biopsie des N. suralis lehnt die Patientin ab. Zusätzlich konnte eine Myositis des Oberschenkels radiologisch und durch eine Muskelbiopsie nachgewiesen werden. In der invasiven Angiographie zeigten sich vaskulitische Veränderungen der Handarterien mit thrombotischen Verschlüssen der A. ulnaris beidseits sowie fehlender Kontrastierung sämtlicher Arteriae digitales. Die Diagnose einer Granulomatose mit Polyangiitis mit Beteiligung des HNO-Traktes, des Herzens, der Nieren, der peripheren Nerven, der Muskeln sowie der Blutgefäße wurde gestellt.

Therapie:

Wir entschieden uns für eine Induktionstherapie mit Cyclophosphamid und hochdosiertem Prednisolon sowie therapeutische Antikoagulation und eine gefäßerweiternde Therapie mit Ilomedin. Gemeinsam mit unseren Kollegen der Gefäßchirurgie entschieden wir uns gegen den Versuch einer Thrombektomie der Aa. ulnares trotz kritischer Ischämie der Hände.

Weiterer Verlauf:

Im Verlauf kam es zur Ausbildung von Nekrosen der Endphalangen der Finger 3.-5. links sowie der Finger 2.,3. und 5. rechts (siehe Bild).
Laborchemisch kam es zur Normalisierung der Entzündungsparameter und des Troponins. Die Ulzerationen an den Beinen heilten vollständig ab. Die neurologische Symptomatik zeigte sich deutlich rückläufig, sodass die Patientin wieder mobil ist. In der radiologischen Verlaufskontrolle konnte eine vollständige Rekanalisation der Ulnaris-Arterien nachgewiesen werden. Es wurde eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin begonnen, die aufgrund erhöhter Transaminasen auf Rituximab unter Evusheld-Schutz umgestellt wurde.
Im Langzeitverlauf nach Entlassung besserte sich der Lokalbefund an den Fingern deutlich. Die trockenen Nekrosen bildeten sich weitestgehend zurück, lediglich an den Endphalangen der Mittelfinger beidseits Verblieben noch Veränderungen.

Quellenangaben:

1 Holle JU, Reinhold-Keller E, Gross WL (2012): Update Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener-Granulomatose). Z Für Rheumatol 71, 745–753

Offenlegungserklärung:

LS: keine
VBT: keine
MG: AbbVie, Lilly, Hexal, Janssen, Novartis, Pfizer, Takeda
MS: Chugai/Roche, Hexal/Sandoz, Gilead, AbbVie, Janssen-Cilag, Boehringer/Ingelheim, onkowissen.de, EUSA-Pharma, Novartis, AstraZeneca, Amgen, medac, Lilly, Galapagos, UCB, BMS, Mylan, Medac, UC.
PPS: Janssen, Chugai, AbbVie, Galapagos
MF: AbbVie, Novartis, Eli Lilly, Janssen, Galapagos.
ALA: keine
ECS: Janssen, Chugai, Takeda (Shire), AbbVie, Novartis, Pfizer, Galapagos, Amgen, Otsuka.

1 Initialer Befund

2 Demaskierung im stationären Verlauf

3 Aktueller Befund

Der besondere Fall

FA.43

Ein seltener Fall: Der „Tiger Man“

Ina Kötter[1], Martin Krusche[1], Nikolas Ruffer[1], Daniel Köhler[2]

[1]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, III. Medizinische Klinik, Hamburg, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin, Hamburg, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Ein 33-jähriger Patient berichtete seit mehreren Wochen unter Gesichtsschmerzen zu leiden, weshalb wiederholte zahnärztliche und HNO-ärztliche Vorstellungen erfolgten, die keinen wegweisenden Befund ergaben. Zusätzlich bemerkte er knotige Veränderungen im Bereich der Unterarme und schmerzlose Schwellungen im Bereich des ersten *M. interosseus dorsalis* beidseits. Eine Laboruntersuchung von hausärztlicher Seite zeigte ein deutlich erhöhtes Kreatinin und eine Hyperkalzämie, weshalb die Vorstellung in der zentralen Notaufnahme erfolgte.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Klinisch präsentierten sich multiple subkutane Noduli der Unterarme, schmerzlose Raumforderungen der Hände im Bereich des ersten *M. interosseus dorsalis* beidseits und eine diffuse Schwellungen der Unter- und Oberschenkel beidseits. Zusätzlich bestand eine linksbetonte inguinale Lymphadenopathie. Klinisch-neurologische Befunde einer Hyperkalzämie fanden sich nicht. Gelenk- und Neurostatus waren unauffällig.

Diagnostik:

Die Labordiagnostik bei Aufnahme ergab eine deutliche Erhöhung des löslichen Interleukin-2-Rezeptors (6050 U/l), angiotensin-converting enzyme (205 U/l) und 1,25$(OH)_2$-Vitamin-D_3 (169 ng/l). Die Kreatinkinase und das C-reaktive Protein waren normwertig. Die Untersuchung des Urins zeigte eine sterile Leukozyturie.
Zur weiteren Einordnung der Nierenfunktionsstörung erfolgte eine Nierenbiopsie, in der eine nicht-eitrige granulomatöse interstitielle Nephritis histologisch gesichert werden konnte. Eine magnetresonanztomografische (MRT) Untersuchung der Unterschenkel demonstrierte ein diffuses intramuskuläres Ödem, passend zu einer Myositis. Die Abklärung weiterer Organmanifestationen einer vermuteten Sarkoidose mittels Hybridbildgebung aus ^{18}F-markierter Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie und Computertomographie (2-[^{18}F]FDG-PET/CT) zeigte bipulmonale Noduli mit perilymphatischem Verteilungsmuster und eine mediastinale sowie bihiläre Lymphadenopathie mit erhöhter Stoffwechselaktivität. Zusätzlich bestanden streifige und fleckige

hypermetabole Läsionen der Extremitätenmuskulatur, ebenfalls im Sinne einer Myositis („Tiger Man Sign“). Die bronchoskopische Diagnostik konnte eine CD4-dominante Lymphozytose und granulomatöse Veränderungen der hilären Lymphknoten nachweisen.
In der Zusammenschau wurde die Diagnose einer systemischen Sarkoidose mit renaler, pulmonaler, ossärer, kutaner und muskulärer Beteiligung gestellt. Das „Tiger Man Sign“ wurde erstmals 2012 beschrieben und gilt als charakteristischer Befund einer muskulären Sarkoidose[1].

Therapie:

Eine intravenöse Therapie mit Prednisolon (1 mg/kg) über 3 Tage wurde initial eingeleitet und im weiteren Verlauf sukzessive reduziert. Zusätzlich wurde eine steroidsparende Behandlung mit Azathioprin (2 mg/kg Körpergewicht) begonnen.

Weiterer Verlauf:

Unter der o.g Therapie normalisierten sich die Nierenfunktion und Kalziumwerte, sodass der Patient beschwerdefrei in die ambulante Weiterbehandlung entlassen werden konnte. In der Nachbeobachtung (2 Wochen nach Entlassung) zeigten sich weiterhin normwertige Nierenfunktionsparameter.

Quellenangaben:

1 Wieërs et al. Lancet 2012; 380: 18592

Offenlegungserklärung:

Die Autoren erklären, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Der besondere Fall

FA.44

Kollagenosen Differenzierung über 45 Jahre

Torsten Witte[1], Thea Thiele[1], Linus Risser[1], Theresa Graalmann[1 1], Gerrit Ahrenstorf[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Eine zu diesem Zeitpunkt 35-jährige Patientin stellte sich erstmal 1990 in unserer Ambulanz mit einer bereits gesicherten Mixed Connective Tissue Disease (MCTD, Sharp-Syndrom) vor. Die Erstdiagnose war bereits in ihrem 22. Lebensjahr 1977 extern gestellt worden.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Bereits ein Jahr vor Diagnosestellung waren ein Raynaud-Syndrom, sowie Arthralgien mit einer peripheren Synovialitis kleiner und großer Gelenke (MCP, PIP, Kniegelenke) aufgetreten. Die MCTD war bereits bei Erstvorstellung in unserer Ambulanz in Remission. Klinisch führend war jahrelang ein sekundäres chronifiziertes Schmerzsyndrom.

Diagnostik:

Bis zum Jahr 2022 imponierte serologisch ein positiver ANA Titer, sowie positive U1-Sn-RNP und Sm Antikörper passend zu der MCTD. Rezidivierend zeigte sich bei Verlaufsuntersuchungen ein C4, jedoch kein C3 Komplementverbrauch, ansonsten kein Hinweis auf eine entzündliche Aktivität.

Therapie:

Es erfolgten im gesamten Verlauf Therapieversuche mit Resochin, Hydroxychloroquin und Methotrexat, welche alle bei gastrointestinalen UAW abgebrochen wurden. Ein Therapieversuch mit Azathioprin wurde bei allergischem Exanthem beendet. Glucokortikoide erzielten keinen therapeutischen Erfolg.

Weiterer Verlauf:

Bei einer erneuten Vorstellung 2022 waren die Arthralgien plötzlich verstärkt und es lagen symmetrische Synovialitiden in mehreren MCPs und PIPs vor. Im Labor waren neu ein Komplementverbrauch von C3, sowie RF, dsDNA-Antikörper im RIA, SSA/Ro-Antikörper, sowie Typ 3

Kryoglobuline nachweisbar. Ein schwerer Infekt innerhalb der letzten 2 Jahre war der Patientin nicht erinnerlich und der SARS-CoV-2 Ak Titer zeigte sich negativ.
Nach 47 Jahren stabilem Krankheitsverlauf zeigte sich eine plötzliche Differenzierung der MCTD zu einem Systemischen Lupus Erythematodes mit sekundärem Sjögren Syndrom mit serologischer und klinischer Aktivität. Die Synovialitiden sprachen auf Glucokortikoide und Belimumab an.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren haben für diesen Fall keinen Interessenskonflikt.

Der besondere Fall

FA.45

Anti- CD38 gerichtete Rescuetherapie bei lebensbedrohlicher Vaskulitis

Christian Schmidt-Lauber[2], Martin Krusche[3], Ina Kötter[3], Tim Oqueka[1]

[1]II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Pneumologie , Hamburg , Deutschland
[2]II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Nephrologie, Hamburg, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Rheumatologie und entzündliche Systemerkrankungen, Hamburg, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Wir berichten über eine 29-jährige-bis dato gesunde- Patientin, die erstmals im Rahmen einer Italienreise über Abgeschlagenheit, Husten und Ohrenschmerzen klagte.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Im weiteren Verlauf von drei Wochen kam es zu einer deutlichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Schwindel, Hörminderung links sowie progredientem Husten mit Ruhedyspnoe, so dass eine notfallmäßige Vorstellung in eine externe Klinik erfolgte.

Diagnostik:

Hier zeigten sich neben einer Anämie (6g/dl), ein akutes Nierenversagen (Creatinin 12g/dl) mit nephrotischem Syndrom sowie erhöhte CRP-Werte (300mg/dl). Nativradiologisch sah man bipulmonale Verschattungen, so dass eine kalkulierte antibiotische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam eingeleitet wurde. Bei anurischem Nierenversagen wurde weiterhin eine Dialyse eingeleitet. Da sich die Patientin rasch respiratorisch verschlechterte, erfolgte die Intensivübernahme in unsere Klinik. Hier entwickelte die Patientin ausgeprägte Hämoptysen, so dass eine notfallmäßige Intubation erfolgen musste.
In der Autoimmunserologie zeigten sich hochtitrige PR3 (>177) und cANCA-Titer (1:1280) (anti-GBM negativ). In der Nierenbiopsie konnte eine schwere diffus-ausgebildete floride pauci-immune Glomerunephritis nachgewiesen werden. Weiterhin sah man bronchoskopisch das Bild einer diffusen pulmonalen Hämorrhagie, so dass in Zusammenschau der Befunde ein pulmorenales Syndrom i.R. einer Granulomatose mit Polyangiitis diagnostiziert wurde.

Therapie:

Auf der Intensivstation erfolgte in den kommenden 3 Wochen eine intensivste immunsuppressive Therapie: Steroidstoßtherapie mit initial 500mg Prednison sowie Cyclophosphamidgabe (3 Gaben a

600mg). Weiterhin wurde eine Plasmaseparation eingeleitet (insgesamt 12 x). Bei fulminantem Krankheitsverlauf erfolgte zusätzlich die Gabe von Rituximab (2x 1g).

Weiterer Verlauf:

Unter der Therapie kam es im weiteren Verlauf zu einer weiteren Verschlechterung (rezidivierende diffuses intrapulmonale Hämorrhagien), so dass die Patientin einen Monat nach Übernahme an die ECMO angeschlossen werden musste. Trotz intensivster Immunsuppression sah man weiterhin keinen Abfall der PR3-Titer, so dass wir uns für eine Rescuetherapie mit Daratumumab entschieden. Für den CD-38-Antikörper, welcher langlebige Plasmazellen adressiert, gibt es erste positive Fallberichte für therapierefarktäre Autoantikörpervermittelte Erkrankungen[1,2].
Nach 4 Gaben von Daratumumab (a 1800mg s.c) im wöchentlichen Abstand kam es zu einer deutlichen Stabilisierung der Patientin, so dass sie nach knapp 3 Wochen von der ECMO abgenommen werden konnte. Die PR3-Titer zeigten sich ebenfalls unter der Therapie rückläufig. Nach fast zweimonatigem Intensivaufenthalt konnte die Patientin erfolgreich zum Weaning verlegt werden.
Im weiteren Verlauf ist die Patientin sechs Monate nach Daratumumaberstgabe in stabiler Krankheitsremission.

Quellenangaben:

1 Ostendorf L et al. NEJM 2020
2 Holzer MT et al. CHEST 2023

Der besondere Fall

FA.46

Dyspnoe und akutes Nierenversagen als Nebenwirkung der MTX-Therapie?

Micha Werner[1], Ilona Jandova[1], Reinhard Voll[1], Nils Venhoff[1]

[1]Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Eine 68-jährige Patientin wurde aufgrund einer Riesenzellarteritiis (RZA) mit Prednisolon und MTX behandelt. In den 2 Monaten vor der Aufnahme bestand der Verdacht auf erneute Krankheitsaktivität, sodass Prednisolon in wechselnden Dosierungen (10-25mg/Tag) gegeben und MTX auf 17,5mg 1x/Woche erhöht wurde. Wesentliche Begleiterkrankungen (insbesondere Lungenerkrankungen) oder eine auffällige Infektanamnese bestanden nicht.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Die Patientin stellte sich mit progedienter Ruhedyspnoe, Hypoxämie und B-Symptomatik bei uns vor. Klinische Hinweise auf eine aktive RZA bestanden aktuell nicht.

Diagnostik:

Bei Aufnahme fielen eine Leukopenie (2,98/nl) mit führender Lymphopenie (0,34/nl), erhöhte LDH (297U/l) sowie erhöhtes CRP (51mg/l) auf. Im CT-Thorax zeigten sich diskrete Milchglasverdichtungen, zudem fiel ein akutes Nierenversagen (Stadium 2) mit schwerer Hyperkalzämie auf (Ca 4,23mmol/l, PTH / Calcitonin normal, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 erhöht). Beta-D-Glucan i.S. und PCR-Diagnostik im Rachenspülwasser auf Pneumocystis jiirovecii wurden abgenommen. Im Verlauf erfolgte eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL). Die Pj-PCR aus der BAL fiel hoch positiv aus, sodass die Diagnose einer Pj-Pneumonie gestellt wurde.

Therapie:

Bei kürzlich erhöhter MTX-Dosis wurde initial eine MTX-Pneumonitis vermutet und eine Leukovorin-Rescue-Therapie begonnen. Zusätzlich wurde eine Prednisolon-Stoßtherapie mit 50mg/Tag gegeben. Die Hypercalciämie wurde durch forcierte Diurese und Calcitonin subcutan korrigiert. Hierunter kam es zu einer transienten Verbesserung der Symptomatik. Nach 4 Tagen trat erneut die ausgeprägte Dyspnoe mit Hypoxämie auf. Unmittelbar nach Bronchoskopie erfolgte die Therapie mit Cotrimoxazol (Trimethoprim 20mg/KG/Tag). Prednisolon wurde systemisch mit 50mg/Tag fortgeführt.

Weiterer Verlauf:

Unter der antibiotischen Therapie stabilisierte sich die respiratorische Situation, das Kreatinin fiel ebenso wie das Serum-Calcium auf die Ausgangswerte. Nach 11 Tagen intravenöser Therapie erfolgte mit leichter Belastungsdyspnoe aber ohne O2-Bedarf die Entlassung nach Hause. Die Therapie mit Cotrimoxazol wurde für 10 Tage oral fortgesetzt.
Insbesondere bei nierentransplantierten Patienten sind PjP mit begleitender Hypercalcämie beschrieben. Die hier beobachtete Hypercalcämie ging mit einem akuten Nierenversagen einher und besserte sich infolge der erfolgreichen PjP-Behandlung, sodass wir ebenfalls einen Zusammenhang vermuten.
Trotz der kurzen Behandlungsdauer mit höheren Prednisolon-Dosen (ca. 8 Wochen >15mg/Tag) und fehlender Hustensymptomatik sollte bei Immunsupprimierten mit pulmonaler Symptomatik immer auch gezielte Diagnostik auf PjP durchgeführt werden. Bei der RZA geht man nicht von einem prinzipiell erhöhten PjP-Risiko aus, sodass die Cotrim-Prophylaxe hier nicht explizit empfohlen wird. Dieser Fall einer PjP widerspricht dieser Empfehlung.

Quellenangaben:

1. Dusso AS, Gamma-Interferon-induced resistance to 1,25-(OH)2 D3 in human monocytes and macrophages: a mechanism for the hypercalcemia of various granulomatoses. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Jul;82(7):2222-32. doi: 10.1210/jcem.82.7.4074. PMID: 9215298.
2. El-Reshaid K: Hypercalcemic crisis as a prodromal feature of Pneumcystis jirovecii pneumonia. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2018 Jul-Aug;29(4):993-996. doi: 10.4103/1319-2442.239630. PMID: 30152442.

Offenlegungserklärung:

Es liegen keine Interessen-Konflikte vor.

Der besondere Fall

FA.47

7- jähriges Mädchen mit rezidivierenden Gelenkbeschwerden und therapierefraktärem Verlauf

Maria Fasshauer[1 2], Stephan Borte[1 2 3], Daniel Windschall[4 5], Annelie Taha[1], Marie Gerisch[1], Sophia Schröder[1], Franziska Jaenicke[1], Marlen Zurek[6], Alexander Polednia[6]

[1]Klinikum St. Georg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, Deutschland
[2]Klinikum St. Georg, ImmunDefektCentrum Leipzig (IDCL), Leipzig, Deutschland
[3]Klinikum St. Georg, Zentrum für Labormedizin, Leipzig, Deutschland
[4]St. Josef-Stift Sendenhorst, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, Deutschland
[5]Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Halle (Saale), Deutschland
[6]Klinikum St. Georg, Leipzig, Deutschland

Vorgeschichte:

Im Jahr 2016 erfolgte die stationäre Erstvorstellung einer siebenjährigen Patientin mit rezidivierenden Gelenkbeschwerden seit ca. 7 Wochen. Aufgrund dessen fielen der Patientin Alltagssituationen zunehmend schwerer und auch ihr Instrument (Cello) könne sie kaum noch spielen.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Es bestanden ein zunehmend auffälliges Gangbild, sowie Schmerzen und Schwellungen sowohl in den Ellenbogen- als auch Schultergelenken, der Handgelenke und der Kniegelenke.

Diagnostik:

In der Diagnostik zeigten sich im Labor erhöhte Inflammationsparameter. Sonographisch ließ sich ein schmaler Kniegelenkserguss linksseitig detektieren, sowie entzündliche Veränderungen im Bereich der Handwurzeln beidseits. Die Patientin erfüllte die Kriterien einer Rheumafaktor- positiven juvenilen, idiopathischen Arthritis (ANA+, RF/Anti CCP+, HLA B27 neg) mit polyartikulärem Verlauf. Eine Augenbeteiligung im Sinne einer Uveitis lag zu keinem Zeitpunkt vor.

Therapie:

Unter Schmerztherapie (Ibuprofen) und antirheumatischer Basistherapie (Methotrexat) konnte keine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität erzielt werden. Aufgrund mehrerer Flares und klinischer sowie paraklinischer hoher Entzündungsaktivität verschiedener Gelenke wurden mehrfache intraartikuläre Installationen mit Triamcinolon hexacetonid durchgeführt, zuletzt 04/2022. Zudem waren mehrere Methylprednisolonpulse erforderlich (bis 06/2021). Verschiedene

immunmodulatorische Therapieversuche (Etanercept, Tocilizumab, Adalimumab, Tofacitinib, Abatacept) wurden unternommen, um eine Krankheitsstabilisierung zu erreichen. Supportiv wurde die Patientin mit Handgelenksorthesen, Handgelenksbandagen und unterstützenden Einlagen versorgt und sie befindet sich in regelmäßiger intensiver ergo- und physiotherapeutischer Betreuung.

Weiterer Verlauf:

Der Alltag der Patientin war durch die Erkrankung jahrelang eingeschränkt, so waren sportliche Betätigung und auch das Cellospielen aufgrund der Krankheitsaktivität kaum möglich. Die Patientin ist inzwischen 14 Jahre alt und wird aktuell intensiviert mit Tocilizumab (wöchentlich s.c.) sowie niedrig dosiertem oralen Prednisolon, Vit. D und bedarfsweise Ibuprofen behandelt. Zuletzt konnte sie auch wieder sportlich aktiv sein und zeigte trotz des therapierefraktären Verlaufes eine gute Beweglichkeit der Gelenke.
Trotz moderner immunmodulatorischer Therapieansätze hat die Erkrankung lange Zeit zu einem Funktionsverlust im Alltag sowie einer Einschränkung der Lebensqualität und -teilhabe geführt. Die Behandlung der RF-positiven polyJIA bleibt häufig eine Herausforderung.

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenskonflikte

Der besondere Fall

FA.48

Bakterielle Arthritis bei einer immunkompetenten Patientin durch Kocuria rhizophila

Gerd Horneff[1], Johanna Wahl[1]

[1]Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin, Pädiatrische Tagesklinik/Rheumatologische Ambulanz, Sankt Augustin, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Im Juni 2022 erfolgte die notfallmäßige Vorstellung und stationäre Aufnahme der 16-jährigen Patientin aufgrund einer Kniegelenkschwellung rechts. Es handelt sich um eine bisher gesunde Patientin ohne Dauermedikation. Zum Zeitpunkt der Aufnahme befand sie sich in einem guten Allgemeinzustand und war fieberfrei. Es erfolgte eine Gelenkpunktion mit Nachweis von 10.770 Leukozyten/µl im Punktat, ein Keimnachweis gelang nicht. Bei positiven Borrelien OspC IgM und V.a. Chlamydien Infektion erfolgte eine antibiotische Therapie mit Azithromycin über 3 Tage und Amoxicillin über 4 Wochen.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Bei der Erstvorstellung in unserer rheumatologischen Ambulanz im Januar 2023 bestand weiterhin eine Gonarthritis rechts mit Bewegungsdefizit bei gutem Allgemeinzustand und Fieberfreiheit. Eine Medikation wurde nicht eingenommen.

Diagnostik:

Die ausführliche Labordiagnostik zeigte erhöhte Entzündungszeichen, einen hochtitrig positiven ANA Nachweis, einen negativen ENA Blot und einen schwach positiven OspC Borrelien IgM Immunoblot bei positivem Borrelien IgM sowie negative Chlamydia-trachomatis und -pneumoniae Serologien. Eine Kernspintomographie ergab eine Synovitis mit Ergussbildung ohne Hinweis auf einen Kniebinnenschaden. Bei erneuter Gelenkpunktion gelang der Nachweis von 63.550 Leukozyten/µl und 94% Neutrophilen sowie von Kocuria rhizophila (multisensibel).

Therapie:

Die Kocuria spezies sind grampositive Keime aus der Familie der Mikrococcaceae. Die Literaturrecherche zeigt Berichte von Infektionen durch Bakterien der Gruppe Kocuria vermehrt bei immunsupprimierten und vorerkrankten Patienten (Dotis et al, 2014; Kandi et al, 2016; Purty et al., 2013). Vereinzelte Case reports berichten aber über Infektionen, wie z.B. Peritonitis (Brändle et al. 2014) und Endokarditis (Moreira et al., 2015), auch bei immunkompetenten Kindern.

Aufgrund der Granulozytose im Punktat und dem Nachweis von Kocuria rhizophila und damit dem Nachweis einer septischen Arthritis erfolgte eine antibiotische Therapie mit Clindamycin p.o. über 4 Wochen. Bei der Punktion wurde zudem bereits Triamcinolon hexacetonid instilliert. Erschwert wurde die Therapieentscheidung zusätzlich durch den hoch positiven ANA Titer, hinweisend auf eine juvenile idiopathische Arthritis, sowie die bereits erfolgte antibiotische Therapie im Sommer 2022.

Weiterer Verlauf:

Im Verlauf kam es nach der Triamcinolon Instillation zu einer zügigen klinischen Besserung der Gonarthritis. Es zeigte sich insgesamt ein milder Verlauf nach einer bakteriellen Arthritis durch Kocuria rhizophila.

Quellenangaben:

1. Brändle, G., L'Huillier, A.G., Wagner, N. et al. First report of Kocuria marina spontaneous peritonitis in a child. BMC Infect Dis 14, 719 (2014). https://doi.org/10.1186/s12879-014-0719-5
1. Dotis J, Printza N, Stabouli S, Papachristou F. Kocuria species peritonitis: although rare, we have to care. Perit Dial Int. 2015 Jan-Feb;35(1):26-30. doi: 10.3747/pdi.2013.00138. Epub 2014 Mar 1. PMID: 24584591; PMCID: PMC4335924.
2. Jorge Salomão Moreira, Adriana Gut Lopes Riccetto, Marcos Tadeu Nolasco da Silva, Maria Marluce dos Santos Vilela, Endocarditis by Kocuria rosea in an immunocompetent child, The Brazilian Journal of Infectious Diseases, Volume 19, Issue 1, 2015, Pages 82-84, ISSN 1413-8670, https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.09.007. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867014002062)
3. Kandi V, Palange P, Vaish R, Bhatti AB, Kale V, Kandi MR, Bhoomagiri MR. Emerging Bacterial Infection: Identification and Clinical Significance of Kocuria Species. Cureus. 2016 Aug 10;8(8):e731. doi: 10.7759/cureus.731. PMID: 27630804; PMCID: PMC5017880.
4. Purty S, Saranathan R, Prashanth K, Narayanan K, Asir J, Sheela Devi C, Kumar Amarnath S. The expanding spectrum of human infections caused by Kocuria species: a case report and literature review. Emerg Microbes Infect. 2013 Oct;2(10):e71. doi: 10.1038/emi.2013.71. Epub 2013 Oct 23. Erratum in: Emerg Microbes Infect. 2013 Dec;2(12):e91. PMID: 26038440; PMCID: PMC3826069.

Offenlegungserklärung:

Keine potenziellen Interessenkonflikte

Der besondere Fall

FA.49

Symmetrisch imprimierte Femurkopfepiphysen bei jugendlicher Arthralgie - ein interdisziplinärer Patient

Roschan Salimi Dafsari[1], Friederike Koerber[6], Kirsten Mönkemöller[2], Eva Nüsken[3], Jörg Semler[3], Julia Schreml[4], Stephanie Hopf[5]

[1]Uniklinik Düsseldorf, Klinik für allgemeine Pädiatrie, Düsseldorf, Deutschland
[2]Kliniken Köln, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln , Deutschland
[3]Uniklinik Köln, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln , Deutschland
[4]Uniklinik Köln, Institut für Humangenetik, Köln , Deutschland
[5]Uniklinik Köln, Klinik für Orthopädie, Köln , Deutschland
[6]Uniklinik Köln, Institut für Radiologie, Köln, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Bei dem Patienten traten seit dem Kleinkindalter belastungsabhängig Schmerzen der Knie-/Hüft- und Schultergelenke auf, zudem 1-2x/Woche Bauchschmerzen. In der Verwandtschaft wird über mehrere Fälle familiären Mittelmeerfiebers (FMF) berichtet, die Eltern sind entfernt konsanguin.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Ab dem 14. Lebensjahr entwickelte der Patient ein humpelndes Gangbild sowie eine deutlich eingeschränkte Rotation/Abduktion der Hüften („positives 4er Zeichen“) bei ansonsten unauffälligem Gelenkstatus. Zudem sank die Körperlänge < 3. Perzentile.

Diagnostik:

MR-tomographisch zeigten sich beidseits abgeflachte Femurköpfe mit Kontrastmittelaufnahme der imprimierten Femurkopfepiphysen, im Handradiogramm wurde ein um > 4 Jahre retardiertes Knochenalter nachgewiesen. Laborchemisch zeigten sich normale Befunde für Blutbild, Leber- und Nierenfunktion sowie ein positiver Nachweis von ANAs (1:320). Das Serum-Amyloid war wiederholt leicht erhöht (auf das 2-3fache der Norm), die übrigen Entzündungsparameter waren normwertig. Als laborchemische Veränderungen im Knochenstoffwechsel waren ein Vitamin-D-Mangel sowie auf das 3fache der Norm erhöhte ß-CrossLaps (=Kollagenabbaufragmente) nachweisbar.

Therapie:

Unter Physiotherapie, Vitamin-D-Substitution und Naproxen wurde von einer leichten Besserung der Beschwerden berichtet, jedoch konnte keine Schmerzfreiheit erzielt werden.

Weiterer Verlauf:

Aufgrund der positiven Familienanamnese für FMF sowie der symmetrischen Veränderungen der Femurkopfepiphysen entschieden wir uns zur genetischen Diagnostik. Eine Mutation in MEFV wurde ausgeschlossen. In der erweiterten NGS-Panel-Diagnostik (Phäntoyp-basierte Genauswahl) konnte eine wahrscheinlich pathogene (Klasse IV) Variante im Gen GNPTG (Mukolipidose Typ III, Subtyp gamma) nachgewiesen werden. Kleinwuchs, Osteopenie und Osteoarthritis sind typische assoziierte Symptome einer Mukolipidose Typ III. Aktuell ist die Vorstellung in einer spezialisierten Stoffwechselambulanz geplant. Auch wenn derzeit keine kausale Therapiemöglichkeit besteht, hilft das Wissen um die vermutliche Äthiopathogenese in der zukünftigen Steuerung der Therapie.

Der besondere Fall

FA.50

Ansprechen einer refraktären Hyperkalziämie bei Sarkoidose durch subkutanes Inflximab

Jan-Gerd Rademacher[1], Viktor Korendovych[1], Peter Korsten[1]

[1]Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie , Göttingen , Deutschland

---

Vorgeschichte:

Ein 56 Jahre alter Mann stellte sich mit Fatigue, Gewichtsabnahme und Schwellung der zervikalen Lymphknoten in unserer Klinik vor. Eine onkologische Vorstellung war bereits erfolgt; in der Diagnostik konnten maligne Erkrankungen ausgeschlossen werden. Bei Nachweis von epitheloidzelligen Granulomen aus der Lymphknoten-Histologie bestand der Verdacht auf eine Sarkoidose.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Schwäche, Abgeschlagenheit und vermehrter Harndrang.

Diagnostik:

Klinisch zeigten sich keine Hautmanifestationen. Auskultatorisch waren keine Auffälligkeiten festzustellen. Eine tastbare zervikale und axilläre Lymphadenopathie war vorhanden. Im Rahmen der Labordiagnostik zeigten sich ein erhöhter löslicher IL-2-Rezeptor (sIL-2R), eine relevante Hyperkalzämie und erhöhte Retentionsparameter (Abbildung 1). In der bildgebenden Diagnostik zeigten sich vergrößerte mediastinale und hiläre Lymphknoten. Infektiologische Ursachen konnten ebenfalls ausgeschlossen werden. Eine Nierenbiopsie erfolgte im Verlauf bei geringgradiger Proteinurie und eingeschränkter Nierenfunktion. In dieser zeigte sich ein Normalbefund ohne Hinweis für eine granulomatöse interstitielle Nephritis oder Nephrokalzinose.

Therapie:

Wir begannen eine Therapie mit Glukokortikoiden (GK) in einer Dosis von 40 mg/d mit langsamer Reduktion. Die Beschwerden besserten sich rasch, kehrten jedoch bei einer Dosis < 15 mg zurück. Bei Hyperkalziämie und eingeschränkter Nierenfuntkion begannen wir eine steroidsparende Therapie mit Mycophenolat Mofetil (MMF, Dosis 2 g/d), insgesamt neun Monate nach Erstdiagnose. Darunter zeigte sich keine ausreichende Besserung der Hyperkalzämie mit auch weiterhin erhöhten sIL-2R-Werten. Insgesamt 16 Monate nach MMF-Einleitung erfolgte die Umstellung auf subkutanes Infliximab (INF SQ).

Weiterer Verlauf:

Nach Beginn von INF SQ zeigte sich eine rasche klinische Besserung der Lymphadenopathie, des vermehrten Harndrangs und der Fatigue. Die Laborparameter (Kalzium und sIL-2R) normalisierten sich bereits nach vier Wochen. Die Nierenfunktion ist mit einer eGFR von 50 ml/min/1.73 m2 moderat eingeschränkt. Der Patient ist nach fünf Monaten follow-up weiter asymptomatisch, Nebenwirkungen berichtete er keine. Unseres Wissens ist dies der erste Bericht einer erfolgreichen **subkutanen** INF-Therapie bei refraktärer Hyperkalziämie im Rahmen einer Sarkoidose. INF SQ stellt eine Therapieoption für diese Manifestation dar.

Quellenangaben:

1 Hypercalcemia from sarcoidosis successfully treated with infliximab. Huffstutter JG, Huffstutter JE. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2012 Mar;29(1):51-2.

Offenlegungserklärung:

Bei den Autoren liegen keine Interessenkonflikte vor.

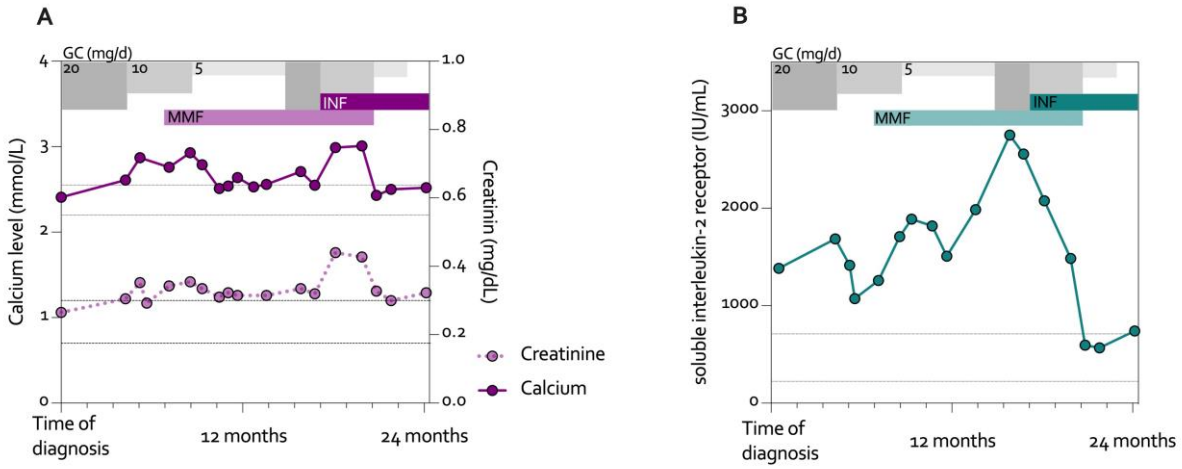


Abbildung 1. Verlauf der Laborparameter unter Behandlung.

Der besondere Fall

FA.51

Lymphknoten unter der Lupe – Fall einer 49-jährigen SpA-Patientin

Christian Zunner[1], Roman Koshedub[1], William Sterlacci[2]

[1]Klinikum Bayreuth, Akutrheumatologie und klinische Immunologie, Bayreuth, Deutschland
[2]Klinikum Bayreuth, Institut für Pathologie, Bayreuth, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Bei der damals 43-jährigen Patientin mit einer gesicherten Spondylarthritis mit axialer und peripherer Beteiligung wurde 2016 eine Biologika-Therapie begonnen. Die initiale Therapie mit Etanercept wurde trotz angemessenem Ansprechen aufgrund von Unverträglichkeiten zunächst auf Secukinumab und dann Adalimumab umgestellt.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

2018 kam es unter der Therapie mit Adalimumab zu einer progredienten generalisierten Lymphadenopathie. Es erfolgte die Exstirpation eines axillären Lymphknotens. Histologisch wurden nicht-verkäsende Epitheloidzellgranulome beschrieben. Hinweise für Malignität oder Mycobakterien-DNA lagen nicht vor. Serologisch fanden sich ein massiv erhöhter sIL-2-Rezeptor (3570 IU/l, Ref.: 158-628 IU/l) und gering erhöhtes ACE (143 U/ml, Ref.: 20-70 U/ml). Unter Annahme einer Sarkoidose erfolgten therapeutisch sodann zunächst nur systemische Steroide, später zusätzlich Hydroxychloroquin und MTX. Aufgrund weiter persistierender systemischer Entzündungsaktivität, Arthritiszeichen und entzündlicher Rückenschmerzen wurde die Immunsuppression eskaliert, zunächst mit Upadacitinib, dann Tofacitinib. Hierunter kam es zu einer weiteren klinischen Verschlechterung und neurologischen Symptomen.

Diagnostik:

Zum Zeitpunkt der Vorstellung bei uns 01/23 bestanden erhöhte humorale Entzündungsparameter (CRP 10,3 mg/dl, Ref.: <0,5 mg/dl; BSG 46 mm/h), B-Symptomatik mit hochfebrilen Temperaturen (>40,0°), mäßige Kniegelenksergüsse beidseits und distal-symmetrisch betonte brennende Schmerzen und Dysästhesien an den unteren Extremitäten.
Es erfolgte eine diagnostische Kniegelenkspunktion und eine Liquorpunktion, bei beiden Proben gelang – neben allgemein-entzündlichen Veränderungen - der Nachweis von T. whipplei-DNA. Wir baten unsere Pathologen um erneute Begutachtung des axillären Lymphknotenexsirpats von 2018 diesbezüglich. Auch hier gelang der Nachweis von T. whipplei-DNA, hierbei kein Nachweis PAS-positiver Makrophagen, dagegen wie 2018 Bild einer granulomatösen Entzündung, welche von manchen Autoren als typisches Bild bei extraintestinaler Manifestation des M. Whipple beschrieben wird [1].

Therapie:

Synoptisch stellt sich die vormals vermutete Sarkoidose als extraintestinaler Morbus Whipple mit Lymphknoten-, Gelenks- und ZNS-Befall dar. Als begünstigender Faktor für die opportunistische Infektion ist die vorausgegangene Immunsuppression insbesondere mit TNF-α-Inhibitoren anzunehmen [2].

Weiterer Verlauf:

Die Patientin erhielt gemäß S2k-Leitlinie eine antibiotische Therapie, zunächst i.v. mit Ceftriaxon, anschließend Umstellung auf Cotrim p.o., begleitend Etoricoxib 90 mg/d ohne weitere Immunsuppression, und wies nach wenigen Wochen eine durchgreifende Besserung hinsichtlich der Klinik und der Laborparameter auf.

Die Sarkoidose ist eine Ausschlussdiagnose und sollte bei Ungereimtheiten, insbesondere Erstmanifestation bzw. Verschlechterung unter Immunsuppression, reevaluiert werden.

Quellenangaben:

1 Van Bockstal, M., Hoorens, A., Van den Bosch, F. et al. Whipple's disease in granulomatous disguise: a challenging diagnosis with many histopathological pitfalls. Virchows Arch 470, 465–468 (2017). https://doi.org/10.1007/s00428-017-2084-4

2 Boumaza A, Mezouar S, Bardou M, Raoult D, Mège J-L and Desnues B (2021) Tumor Necrosis Factor Inhibitors Exacerbate Whipple's Disease by Reprogramming Macrophage and Inducing Apoptosis. Front. Immunol. 12:667357. doi: 10.3389/fimmu.2021.667357

Offenlegungserklärung:

Keine Interessenskonflikte

Der besondere Fall

FA.52

Sekundäre HLH- „ Timing is everything“

Marlen Zurek[1], Karim Kentouche[3], Stephan Borte[2], Annelie Taha[1]

[1]Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, Deutschland
[2]Immundefektzentrum, Leipzig, Deutschland
[3]Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Jena, Deutschland

Vorgeschichte:

Die zeitliche Abfolge und klinische Ausprägung von Autoinflammationserkrankungen sowie die spezifische Paraklinik, welche zur Diagnose führt, sind oft individuell unterschiedlich ausgeprägt und erschweren eine zeitnahe Diagnostik und Einleitung einer Therapie. Bei Autoinflammationserkrankungen stellt die deutlich verzögerte Ergebnismitteilung der spezifischen Parameter (S100 A8/9, Il-2-Rezeptor, Interferonsignatur, IL-18) ein relevantes Problem dar. Auch bei klinisch stabilem Patienten sollte nach Erregerausschluss frühzeitiger eine effektive Immunsuppression stattfinden, da der Delay ein schlechteres Outcome (Mortalität/Morbidität) hervorruft.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Aufnahme eines 12-jährigen Jungen mit seit 5 Tagen bestehenden generalisiertem urtikariellen Exanthem, Fieber, Pharyngitis, Schwellung/Schmerzen muskulär peripher an den Extremitäten.

Diagnostik:

Bei repetitiv unauffälliger Erregerdiagnostik mittels Serologien und direkten Erregernachweisen zeigten sich die deutlich erhöhten Entzündungsparameter nicht responsibel auf eine empirische antibiotische Therapie, bei unspezifisch erhöhten Autoinflammationsparametern (S100 A 8/9 11,9 µg/ml, IL2-Rezeptor 1400 U/ml, Ferritin 3000). Klinisch und bildmorphologisch zeigten sich ebenfalls keine Kriterien für das Vorliegen einer Autoinflammation wie Polyserositis, Organomegalie oder Gelenkbeteiligung. Ab Tag 11 bildmorphologisch minimal Perikarderguss, grenzwertige Hepatosplenomegalie, Pleuraergüsse beidseits, minimale Gelenkergüsse, vermehrte, nicht vergrößerte Lymphknoten. Kein Hinweis auf das Vorliegen einer malignen Grunderkrankung oder eines Immundefektes (Ganzkörper-MRT, FDG-PET/CT, Knochenmark mit Stanze, Hautbiopsie). ES erfolgte initial der Ausschluss einer primären, im Verlauf einer sekundären HLH mit Hilfe von Funktionsassays, genetischem Ausschluss der primären HLH. Im Knochenmark zeigte sich eine reaktive Plasmozytose mit T-Lymphozytose, ohne Anhalt für Hämophagozytose, ebenso in der Hautbiopsie. An Tag 36 kam es zu Leberversagen, Niereninsuffizienz, Notwendigkeit einer invasiven

Beatmung, Trizytopenie, Ferritin 150.000/µl, S100 30.000µg/ml, Hämophagozytose im Knochenmark. Retrospektiv Whole-Exom-Sequenzing, Interferonsignatur unauffällig.

Therapie:

Bei fehlendem Ansprechen auf empirische antibiotische Therapie erfolgte bei V.a. virusgetriggerte Autoinflammation die Gabe von Immunglobulinen, bei Nonresponse DD Morbus Still Methylprednisolon, desweiteren Anakinra. Nach Malignomausschluss ohne Hinweis auf primäre HLH zeigen sich die Befunde unklar i.S Autoinflammation DD systemische Virusinfektion. Deshalb Canakinumabgabe ohne Entfieberung bei Erholung des Blutbildes. Vollständige Response unter Dexamethason. Bei erneutem Fieber unter normaler Organfunktion Tocilizumab. Plötzlich Multiorganversagen und Verlegung an Uniklinik Jena bei V.a. unbeherrschte sekundäre HLH ohne Auslöser DD: MAS i.R. M. Still.

Weiterer Verlauf:

Bei vorliegendem Multiorganversagen an Tag 33 zeigten sich in der Reevaluation deutlich erhöhtes Ferritin maximal von 150.000/µl, S100 30.000µg/ml, Trizytopenie , Hämophagozytose im Knochenmark, akute Blutung aus einem Magenulkus. Retrospektiv muss der Verdacht auf eine unbeherrschte sekundäre HLH ohne Auslöser DD: MAS i.R. M. Still gestellt werden. Es erfolgte eine Therapie nach HLH 2004 mit Hinzunahme von Etoposid zu bestehendem Dexamethason, infolge schwere Aplasie und langsame Rekonstitution des Patienten. Der initiale Verdacht auf eine Rickettsiose ließ sich retrospektiv nicht bestätigen. Aktuell Therapie mit Ciclosporin und Anakinra. Retrospektiv betrachtet sollte bei klinisch stabilem Patienten nach Erregerausschluss frühzeitiger eine effektive Immunsuppression stattfinden, da der Delay ein schlechteres Outcome (Mortalität/Morbidität) hervorruft.

Quellenangaben:

1 Alexei A. Grom, AC Horne, F. De Benedetti; Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy, Nat Rev Rheumatol. (2016) ; 12(5): 259–268

2 S. Bami, A. Vagrecha, D. Soberman, M. Badawi, D. Cannone, JM Lipton, RQ Cron, CF Levy, The use of anakinra in the treatment of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis; Pediatr Blood Cancer (2020);67(11):e28581

Offenlegungserklärung:

Ich erkläre hiermit, dass keinerlei Interessenskonflikte bestehen.

Der besondere Fall

FA.53

Spontaneous abortion as differential diagnosis of intermittent glomerular proteinuria in clinically and serologically inactive SLE

Fabian Ullrich[1], Hendrik Schulze-Koops[1], Alla Skapenko[1]

[1]LMU Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, München, Deutschland

---

Vorgeschichte:

A 39-year-old female with SLE on hydroxychloroquine presented at our clinic for a routine check-up. In recent years she was clinically asymptomatic and stable low-grade thrombocytopenia was the only relevant abnormality. SLEDAI-2K during most visits had a score of 0, indicating inactive disease and just intermittently reached a score of 1.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

The patient reported feeling well, and the physical examination was unremarkable.

Diagnostik:

Upon examination, the urine showed significant proteinuria and A3 albuminuria in protein/albumin-to-creatinine-ratio (uPCR 724 mg/g, uACR 488 mg/g). IgG/creatinine was markedly elevated (74.4 mg/g), and α1-microglobulin was normal, indicating nonselective glomerular proteinuria without tubular impairment (Table 1). APC was stable (108 G/l). There were no other abnormalities suggestive of SLE activity.

Weiterer Verlauf:

After she recalled having vaginal spotting a week earlier, a pregnancy test was performed with a positive result. Subsequently, the βHCG level increased inappropriately. Ultrasound detection failed to detect a live embryo, but the intrauterine presence of two amniotic cavities was suspected. An early incomplete miscarriage was diagnosed, and gestational age was calculated to be 6+5 weeks. Shortly thereafter, a planned suckling curettage was performed. One week later, she had a final vaginal bleed. At this time, the urine showed a decrease in proteinuria by over 50% (uPCR 317 mg/g, uACR 210 mg/g, IgG 26.9 mg/g). Three weeks later, urine protein was completely normalized, which proved stable 12 weeks after initial diagnosis. Throughout the follow-up, she did not show any SLE relapse.
After exclusion of differential diagnoses (Fig. 1), causality of the miscarriage with the urinary findings seems evident. To date, there have been no reports of concomitant occurrence of early pregnancy

miscarriage, possibly lupus nephritis (LN)-indicative glomerular proteinuria, and its spontaneous regression in a clinically and serologically inactive SLE patient. Recently, observations were confirmed that a large proportion of patients with a uPCR <1g/g had LN histology, whereas several had inactive sediment or normal serology like our patient. As the kidney is the organ most affected in SLE pregnancy, it is important to be aware of intermittent proteinuria, as the consequences may be very different from persistent proteinuria as would be expected in nephritis.

Lab Test	*Range/Unit*	*Prior visit*	*Current visit*	*1st control (3 weeks)*	*2nd control (12 weeks)*
Serum					
APC	*176-391 G/l*	>82 (agglut.)	**108**	113	106
LAC	*n.d.*	n.d.	**n.d.**	n.d.	
C3	*0.9-1.8 G/l*	1	**0.92**	0.93	0.90
C4	*0.1-0.4 G/l*	0.19	**0.14**	0.15	0.15
ANAs (IFT)	*< 1:100*			1:6400	
dsDNA-Ab (ELISA)	*< 100 IE/ml*	22	**23**	23	
Urine					
uPCR	*< 100 mg/g*	below LLD	**724**	317	below LLD
uACR	*< 20 mg/g*	< 9,3	**488**	210	below LLD
IgG / Crea.	*< 12 mg/g*		**74.5**	26.9	below LLD
α1Mg	*< 5.0 mg/l*		**< 5.0**	< 5.0	< 5.0

Table 1. "Current visit" declares visit of interest. Creatinine, Cystatine C, GFR, CRP, ESR, urine erythrocytes and leucocytes were normal. APC: absolute platelet count, LAC: lupus anticoagulant, uP-/uACR: urine protein-/albumine-to-creatinine ratio, α1Mg: α1-microglobuline, n.d.: not detectable, LLD: lower limit of detection (of protein in urine, therefore a ratio could not be calculated). Abnormal results are underlined.

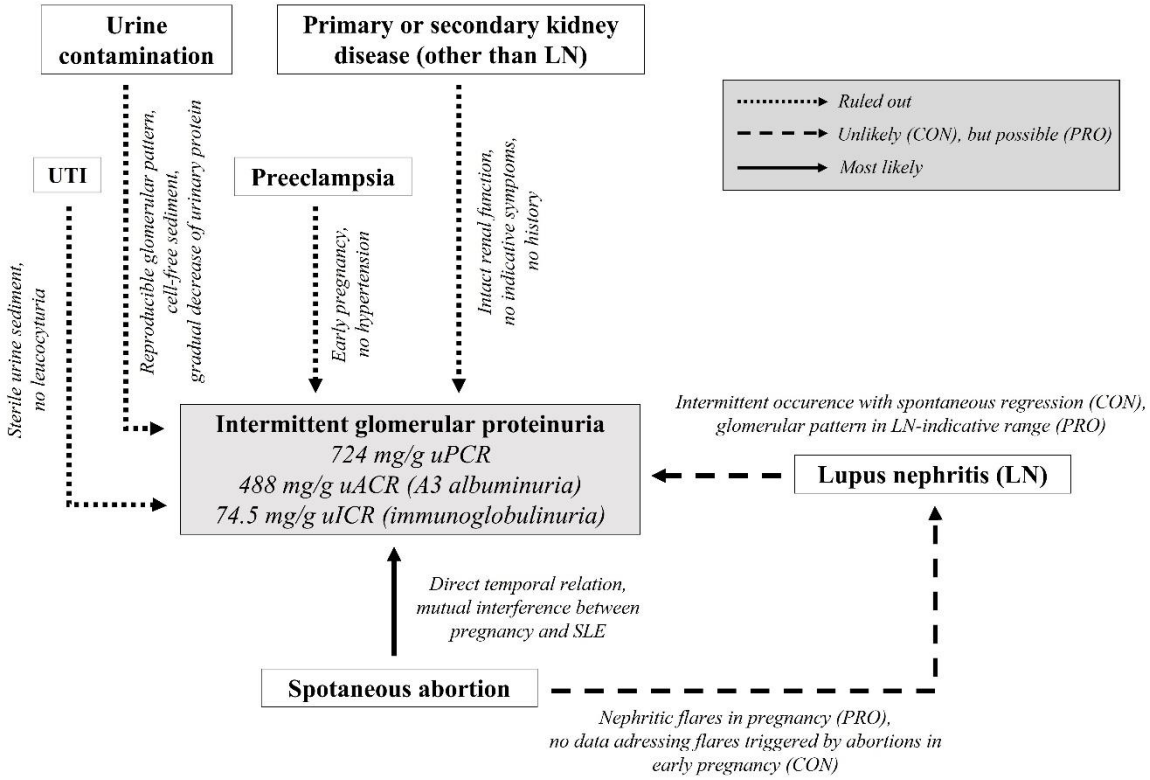


Figure 1. Diagnostic algorithm of intermittent glomerular proteinuria. Clustering in probability of etiology. Arrow labeling indicates diagnostic steps leading to "rule-out" or "rule-in" of differential diagnosis. uP-/uA-/uICR: urine protein-/ albumine-/ immunoglobulin-to-creatinine ratio, UTI: urinary tract infection.

Der besondere Fall

FA.55

Psoriasis und entzündlicher Rückenschmerz - selten ist es doch das Zebra

Nina Hesse[2], Hendrik Schulze-Koops[1], Julia Lichtnekert[1], Fabian Ullrich[1], Denis Poddubnyy[3], Alla Skapenko[1]

[1]LMU Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, München, Deutschland
[2]LMU Klinikum, Klinik und Poliklinik für Radiologie, München, Deutschland
[3]Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Berlin, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Eine 49-jährige Patientin mit bekannter Psoriasis vulgaris mit Nagel- und Kopfhautbefall seit dem 4. Lebensjahr stellt sich zur Abklärung von neuaufgetretenen Rückenschmerzen unter dem V.a. Psoriasisarthritis mit axialer Manifestation in unserer Ambulanz vor. Die Rückenschmerzen bestünden seit 7 Monaten, würden an Intensität zunehmen und hätten entzündlichen Schmerzcharakter. Periphere Gelenkbeschwerden bestünden nicht. Im externen MRT waren axiale Veränderungen beschrieben, die mit dem Vorliegen einer Spondyloarthritis vereinbar sind, mit weiteren untypischen knöchernen Läsionen an LWS, Os sacrum und Os ilium. Im externen CT Nachweis postentzündlich gewerteter gering-erosiver ISG-Fugen mit herdförmiger Mehrsklerosierung. Sonst bestünden keine relevanten Vorerkrankungen.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Klassischer entzündlicher Rückenschmerz im unteren LWS-/ISG-Bereich mit Regredienz durch Bewegung und nach NSAR-Einnahme, Progredienz durch Ruhe, nächtlichem Schmerzmaximum und hierdurch bedingtem Erwachen.

Diagnostik:

Mit Ausnahme psoriasiformer Plaques unauffällige körperliche Untersuchung. Röntgenologisch ISG-Veränderungen vereinbar mit axialer Beteiligung (New York II). MR-tomographisch stark KM-aufnehmende Läsionen subchondral in den Massae laterales ossis sacri angrenzend an das ISG (Abb. 1), dem Markraum des Beckenskeletts sowie im Bereich der Enthesen an den Wirbelkörperabschlussplatten der LWS und unteren BWS, im Dornfortsatz L3 und Wirbelbogen L4 (Abb. 2). In Folge CT-gesteuerte Punktion des Os ilium und histopathologische Aufarbeitung. Erstdiagnose eines follikulären Lymphoms (FL) WHO-Grad I/II mit über 90% geschätzter Infiltrationsdichte.

Therapie und weiterer Verlauf:

Nach Staging finale Diagnose eines rein extralymphatischen $CD20^{+}/CD10^{+}/CD79a^{+}/CD23^{(+)}$ FL Stadium IVB mit Knochenmarkinfiltration ohne Lymphadenopathie. Bei symptomatischer junger Patientin trotz palliativer Situation Einleitung einer Systemchemotherapie mit Obi-CHOP. Hierdurch bereits nach den ersten Zyklen rasche Beschwerderegredienz.
Rückenschmerzen sind bei Malignomen im Bereich des Stammskeletts bekannte Symptome, jedoch stellt der klassisch-entzündliche Schmerzcharakter eine untypische Manifestation dar, der beim primär extranodalen FL bis dato nicht beschrieben wurde. Dieser ist hier durch den ISG- und Enthesen-nahen Sitz der Läsionen zu erklären, welcher bildgebend die SpA-ähnliche Morphologie bedingt. Bei gleichzeitiger Verdachtsdiagnose einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung ist daher große Vorsicht geboten. So darf die Ursache eines entzündlichen Rückenschmerzes trotz Vorhandenseins passender Komorbiditäten (Psoriasis) erst nach Ausschluss potenziell vital bedrohlicher Differenzialdiagnosen als primär entzündlich gewertet werden. Insbesondere muss dies für „atypische“ Begleitumstände zählen. Gelenkferne Knochenmark-Läsionen, die für eine Spondyloarthritis untypisch sind, sind in solchen Fällen von differentialdiagnostischer Bedeutung. Außerdem hinweisgebend ist das für Erstmanifestation eines entzündlichen Rückenschmerzes ungewöhnlich hohe Patientenalter.

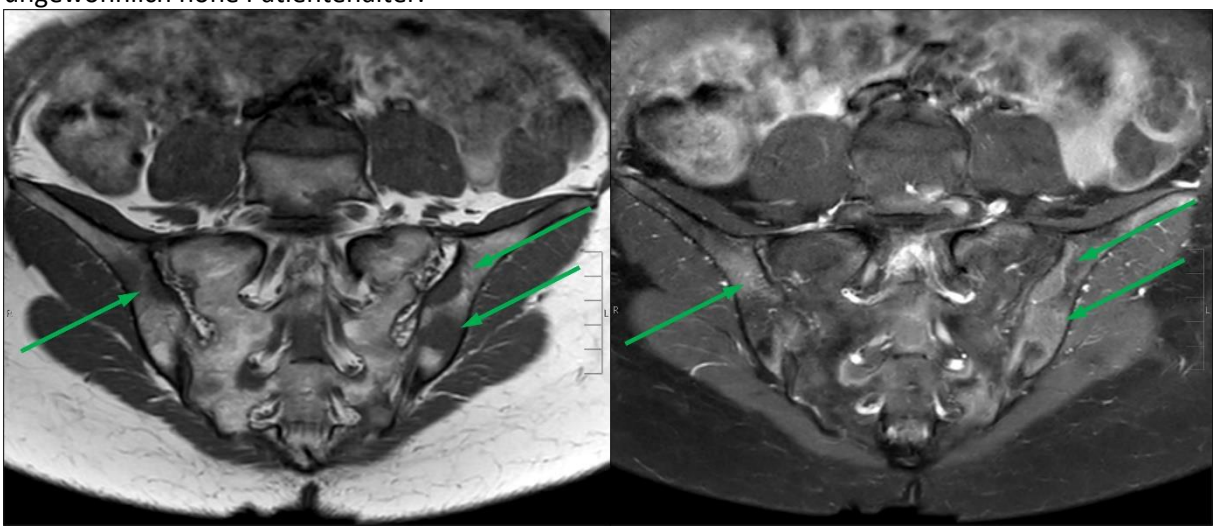


Abbildung 1: ***Parakoronare Schicht des Iliosakralgelenks. T1-hypointense, KM-aufnehmende Raumforderungen im Bereich der Massae laterales mit Kontakt zur Gelenkfläche der ISGs.*** **Links:** ***T1-Sequenz ohne KM*****. Rechts:** ***KM-verstärkte T1fs-Sequenz.***

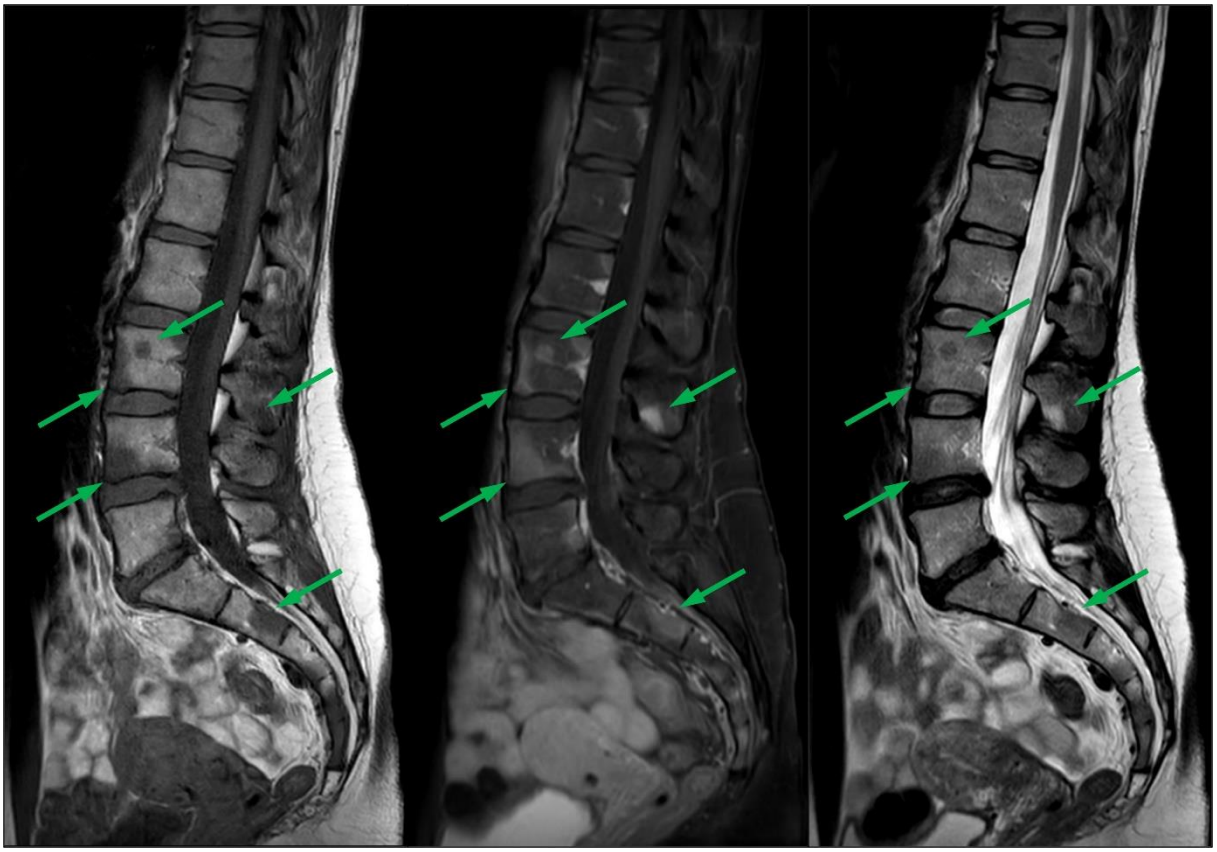


Abbildung 2: ***Sagittale Schicht der unteren BWS, LWS und des Os sacrum. T1- und T2-hypointense, KM-aufnehmende Raumforderungen im Bereich der Enthesen an den Wirbelkörperabschlussplatten und am Dornfortsatz L3.*** **Links:** ***T1-Sequenz ohne KM*****. Mitte:** ***KM-verstärkte T1fs-Sequenz.*** **Rechts:** ***T2-Sequenz.***

Der besondere Fall

FA.56

Die Ursache einer Heiserkeit

Melanie Huber[1], Ulf Müller-Ladner[1], Anna Knothe[1], Ingo H. Tarner[1]

[1]Campus Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Abt. für Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin, Bad Nauheim, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Ein 62-jähriger Patient ohne wesentliche Vorerkrankungen (Ex-Nikotinkonsum) berichtet über seit einem Jahr bestehende Rhinitis mit zunehmend blutigem Sekret, im Verlauf Husten mit intermittierend gelblichem und borkigem Auswurf.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Bei intermittierenden thorakalen Schmerzen bei Inspiration weist eine Gastroskopie eine Helicobacter-positive Gastritis und ein CT-Thorax zwei kleine granulomartige Strukturen nach. Eine geplante Bronchoskopie kann aufgrund eines Stimmritzenspasmus nicht durchgeführt werden. Im weiteren Verlauf stellt sich auch eine Heiserkeit, Dysphonie, Sprechdyspnoe und intermittierend Stridor mit zu diesem Zeitpunkt eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit ein. Anamnestisch ergeben sich keine Hinweise auf subfebrile Temperaturen, eine AZ-Minderung, vorausgegangene Infektionen oder Allergien. Zudem auch keine Arthralgien oder Myalgien. Bei unzureichender Wirkung einer Inhalationstherapie führt eine intermittierende Prednisolonstoßtherapie (20 mg/d) zu einer Symptomverbesserung, jedoch mit Rezidivneigung.

Diagnostik:

Bei unauffälligem Labor ist die BKS bei normwertigem CRP gering erhöht. Immunserologisch finden sich ANA in moderater Titerstufe (1:640) ohne Spezifität und p-ANCA mit Spezifität gegen MPO. Eine renale Beteiligung liegt nicht vor.
Bei computertomographisch gering ausgeprägter Sinusitis maxillaris links mit intakten knöchernen Strukturen aller Nasennebenhöhlen weist eine Biopsie der Nasenschleimhaut eine chronische, z.T. unspezifische, z.T. nekrotisierende Entzündung nach ohne Nachweis von Granulomen oder vaskulitis-typischen Befunden. Die übrige Organdiagnostik ist nicht wegweisend. In einem PET-CT ist die Trachealwand im proximalen Bereich verdickt mit deutlicher FDG-Anreicherung ab Höhe der Stimmbänder, des Kehlkopfs und entlang der proximalen Trachea (über eine Länge von 45 mm). Bis auf wenige kleine hiläre Lymphknoten sind keine pathologischen Lymphadenopathien oder tumoröse Raumforderung nachweisbar. Eine Mikrolaryngoskopie weist eine Rötung der geschwollenen Stimmlippen sowie der Subglottis mit lokalisierter Verkrustung nach, und neu entnommene Biopsien

zeigen eine malignomfreie Schleimhaut mit eitriger, nekrotisierender, teils ulcerierter, teils fibrosierender Entzündungsreaktion ohne Hinweise auf Vaskulitis, Granulome, Pilzbesiedelung oder virale Infekte (EBV, CMV).

Therapie:

Bei V.a. eine Laryngitis mit subglottischer Stenose wird differenzialdiagnostisch eine lokalisierte ANCA-Vaskulitis, eine Polychrondritis der Trachea bzw. eine IgG4-Erkrankung (bei normwertigen Serumspiegel) diskutiert. Bei a.e. ANCA-Vaskulitis erfolgt neben einem Prednisolonstoß mit initial 250 mg und decrescendo-Schema bei rezidivierenden Stridorepisoden eine Induktionstherapie mit Rituximab nach Vaskulitisschema unter PJP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol.

Der besondere Fall

FA.57

10-jähriges Mädchen mit juveniler idiopathischer Arthritis und Cheilitis

Roland Aschoff[3], Catharina Schütz[1], Sarah Koss[2], Lissy Tille[1], Nina-Christine Knopf[1 1], Min Ae Lee-Kirsch[4], Normi Brück[2]

[1]Universitätsklinikum Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, Deutschland
[2]Universitätsklinikum CGC Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Dresden , Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Dresden, Deutschland
[4]Universitätsklinikum CGC Dresden, UniversitätsCentrum Seltene Erkrankungen, , Dresden, Deutschland

---

Vorgeschichte:

Ein 12-jähriges Mädchen ist seit dem 3. Lebensjahr aufgrund einer juvenile idiopathischen Arthritis, Subtyp seropositive Polyarthritis (ANA positiv, RF positiv, CCP positiv) in kinderrheumatologischer Betreuung. Unter einer Therapie mit zunächst Methotrexat, später in Kombination mit Etanercept kam sie in Remission, so dass die Dauertherapie beendet wurde. Nach Rezidiv der Arthritis erfolgte die Monotherapie mit Etanercept. Darunter aktuell stabile Remission bezüglich der Arthritis. Die augenärztlichen Kontroll-Untersuchungen z.A. Uveitis waren stets unauffällig.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Ca. 5 Monate nach dem JIA Rezidiv stellte sie sich mit einer rezidivierenden Schwellung der Oberlippe vor. Hinweise für eine Infekthäufung fanden sich anamnestisch nicht. Die Eigen- und Familienanamnese bezüglich chronisch-entzündlicher oder immunologischer Erkrankungen ist leer.

Diagnostik:

Klinisch zeigte sich bei der Patientin eine Cheilitis granulomatosa. Eine Lippenbiopsie wurde zur Diagnosesicherung aufgrund des eindeutigen klinischen Bildes zurückgestellt.
Eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) ist klinisch und bei unauffälligen Calprotectinwerten im Stuhl unwahrscheinlich. Die Granulozytenfunktionsdiagnostik (Dihydrorhodamin Test) zeigt, wie typisch bei Trägerinnen bei der X-chromosomal vererbten septischen Granulomatose (CGD), zwei Populationen, von denen die größere eine sehr geringe Funktion zeigt. Molekulargenetisch bestätigt sich der Verdacht mit einer Deletion im Exon 9 des CYBB-Gens (c.1151-21151+2delAAGT). Somit ergibt sich die Befundkonstellation einer Trägerschaft für CGD mit ungünstiger Lyonisierung.

Trägerinnen der XL-CGD haben ein erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen, typisch ist der diskoide SLE. Das Manifestationsalter variiert dabei in Abhängigkeit von der Restfunktion der Neutrophilen. Abhängig von der Restfunktion und dem klinischen Phänotyp sind Supportivtherapien incl. Immunsuppression erforderlich. Bislang wurde einige wenige Patientinnen wegen schwerer, entzündlicher oder infektiologischer Komplikationen mit derselben Rationale wie Patienten mit XL-CGD stammzelltransplantiert (Tsfilis et al.2023 submitted).

Therapie:

Die Cheilitis granulomatosa bedarf einer differentialdiagnostischen Abklärung; insbesondere eine Störung der Granulozytenfunktion sollte ausgeschlossen werden. Da die üblichen immunsuppressiven Therapieoptionen der Cheilitis bzw. der seropositiven Polyarthritis mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergehen, muss in Abhängigkeit der Granulozytenrestfunktion eine antibiotische Prophylaxe diskutiert werden.
Nur bei wenigen Patientinnen kommt die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) als kurative Therapieoption infrage.
Da Patienten mit CGD eine gesteigerte IL-1-Ausschüttung zeigen, entschieden wir uns für eine immunmodulatorische Therapie mit Anakinra, einem humanen Interleukin 1-Rezeptorantagonisten zur Therapie Cheilitis (Meissner et al. 2010).

Weiterer Verlauf:

Der weitere Verlauf bleibt abzuwarten.

Quellenangaben:

1. Freudenberg et al. 2010. Therapeutic strategy in p47-phox deficient chronic granulomatous disease presenting as inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* Volume 125, Number 4. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.997
2. Trevisan, M., Kang, E.M., CGD Consortium. et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Late-onset X-linked Chronic Granulomatous Disease in a Female Carrier. J Clin Immunol 42, 1396–1399 (2022). doi.org/10.1007/s10875-022-01310-9
3. Meissner et al. 2010. Inflammasome activation in NADPH oxidase defective mononuclear phagocytes from patients with chronic granulomatous disease. *Blood.* 2010 Sep 2; 116(9): 1570–1573. doi: 10.1182/blood-2010-01-264218
4. Tsilifis et al. 2023: Allogeneic HSCT for Symptomatic Female X-linked Chronic Granulomatous Disease Carriers. Manuscript submitted for publication

Der besondere Fall

FA.58

Bauchschmerz, Entzündungszeichen und Fibrose – welche Erkrankung?

Reinhard Büttner[2], Angela Götz[1], Josephine Christ[1], Johannes Strunk[1], Jörn Meinel[2], Anne K. Fischer[2]

[1]Krankenhaus Porz, Rheumatologie, Köln, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Köln, Pathologie, Köln, Deutschland

Vorgeschichte:

Es lagen keine Vorerkrankungen vor.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Eine 47-Jährige Patientin stellte sich 3/2019 mit akuten Bauchschmerzen notfallmässig gynäkologisch vor.

Diagnostik:

Im CT Abdomen fallen mesenteriale und perirenale Fibrose, eine Aoritis/Periaortitis der Aorta thoracica descendens und eine Colitis des Colon ascendens auf. Histologisch wird eine unspezifische Colitis nach Coloskopie bestätigt. Das CRP war mit 10 mg/dl deutlich erhöht. Laborchemisch waren CCP-AK mit 245 U/l positiv, RF und ANA neg. In der anschliessend durchgeführten explorativen Laparatomie zeigten sich histologisch fibrohistiozytär resorbierende und fibrosierende Veränderungen im omentalen Fettgewebe ohne Anhalt für Malignität. Begleitend fiel eine periphere Lungenembolie auf, ohne dass ein Auslöser nachweisbar war.

Therapie:

Aufgrund der perirenalen Fibrose wurde bei V.a. Morbus Ormond und begleitender Aortitis ein Prednisolonstoss (beginnend mit 30mg Prednisolon/d) sowie eine immunsuppressive Therapie mit Methotrexat eingeleitet (initial 10mg/Woche, im Verlauf 15mg/Woche s.c.). Eine Antikoagulation erfolgte mit Rivaoxaban für 2 Jahre. Hierunter stellte sich für 3 Jahre Beschwerdefreiheit ein.

Weiterer Verlauf:

4/2022 entwickelte die Patientin Bauchschmerzen, Stuhlverhalt, Übelkeit und Erbrechen. Das CRP lag bei 6,7mg/dl. Im MRT Abdomen war die Colitis nicht mehr nachweisbar, es zeigte sich jedoch eine Progredienz der fibrösen Masse mesenterial insbesondere am Dünndarm sowie eine Hyperperfusion vereinbar mit einer Entzündung des Dünndarms. Bei V.a. Malignom erfolgte erneut eine explorative Laparotomie. Histologisch wurde die Diagnose einer sklerosierenden Mesenteritis gestellt.
Daraufhin wurde eine Prednisolonstosstherapie (beginnend mit 30mg/d) und eine Therapie mit Tamoxifen (20mg/d) eingeleitet. Hierunter zeigte sich initial eine prompte klinische Besserung, die Dünndarmentzündung war bildgebend nicht mehr nachweisbar, aber unter Tamoxifen traten nach 2 Monaten Nierenschmerzen auf. Im Abdomen MRT zeigten sich multiple ältere Milzinfarkte und ein akuter Niereninfarkt.
Daraufhin wurde die Antikoagulation wieder aufgenommen (Apixaban) und die Therapie der sklerosierenden Mesenteritis von Tamoxifen umgestellt auf Cyclophosphamid. Es erfolgten bisher 3 Gaben (jeweils 1g CYP) i.v. , hierunter ist die Patientin beschwerdefrei und das CRP fiel auf derzeit 2 mg/dl.

Quellenangaben:
1 M.S. Green, R. Chhabra, H.Goyal Sclerosing mesenteritis: a comprehensive clinical review Ann Transl Med 2018;6(17):336
2 P. Sharma, S. Yadav, et al. Sclerosing mesenteritis: a systematic review of 192 cases Clin J Gastroenterol 2017;10(2):103
3 R.W. Bush, S.P. Hammar Jr, R.H. Rudolph Sclerosing mesenteritis. Response to cyclophosphamide Arch Intern Med 1986;146(3):503

Offenlegungserklärung:

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Der besondere Fall

FA.59

IRAK4-Defizienz als seltene Ursache einer Immundefizienz- eine Falldarstellung

Sophia Schröder[1], Stephan Borte[2], Maria Fasshauer[1]

[1]Klinikum St. Georg, Leipzig, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, ImmunDefectCentrum Leipzig, Leipzig, Deutschland
[2]Leipzig, Zentrum für Labormedizin, ImmunDefectCentrum Leipzig, Leipzig, Deutschland

---

Einleitung:
Es handelt sich um einen Patienten, welcher sich 2016 erstmals in unserer immunologischen Sprechstunde aufgrund rezidivierender Infektionen zur weiteren Diagnostik vorstellte. Der Patient befindet sich aufgrund eines vorbekannten Syndroms mit nachgewiesener CLCN5-Mutation in regelmäßiger nephrologischer Anbindung (Dent-Syndrom).

Verlauf:
Zwischen dem sechsten Lebensmonat und dem siebten Lebensjahr (2016, Erstvorstellung in unserer Sprechstunde) kam es zu wiederholten Krankenhausaufenthalten bei wiederkehrenden Fieberschüben und passagerer Agranulozytose. Die CRP-Werte zeigten sich im Rahmen der Fieberschübe stark erhöht (>200 bis 300mg/l), im fieber-und infektfreien Intervall lagen die CRP-Werte bei 20 bis 50mg/l. Zu invasiven Infektionen mit pyogenen Bakterien ist es bisher nie gekommen. In der weiterführenden molekularbiologischen Diagnostik konnten keine genetischen Varianten gefunden werden, die für eine bisher bekannte monogenetische Autoinflammationserkrankung sprechen. Jedoch fanden sich zwei compound heterozygote Varianten im IRAK4-Gen, welche für eine IRAK4-Defizienz verantwortlich sein können. Dafür sprechen bei dem Patienten einige klinische Merkmale (Beginn im Säuglingsalter, rezidivierende bakterielle Otitiden durch Staphylococcus aureus, rezidivierende bakterielle Infektionen, Hypergammaglobulinämie und erhöhte IgG-, IgA- sowie IgE-Spiegel, Splenomegalie sowie Besserung der Symptome mit zunehmendem Alter). Unpassend sind jedoch die Fieberschübe sowie anhaltend hohe Inflammationsparameter (CRP, SAA , Calprotectin A8/A9-S100). Seit dem siebten Lebensjahr ist ein Rückgang der Fieberschübe zu verzeichnen, die Entzündungswerte befinden sich anhaltend zwischen 20 und 50mg/l. Fraglich ist das zeitgleiche Vorliegen eines Autoimmungeschehens, da auch dies die Fieberschübe ohne relevante Infektion sowie anhaltend hohe Inflammationsparameter erklären kann.

Schlussfolgerung:
Bei der IRAK4-Defizienz handelt es sich um eine seltene Form der Immundefizienz, welche mit einer erhöhten Anfälligkeit für schwere invasive Infektionen durch pyogene Bakterien einhergeht. Die Symptome bessern sich mit zunehmenden Alter.

Offenlegungserklärung:
Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Der besondere Fall

FA.60

Die Covid-Impfung ist nicht an allem Schuld

Andreas Krause[1], Dana Lemmer[1], Eva Seipelt[1], Annett Voigt[1]

[1]Immanuel Krankenhaus Berlin, Innere Medizin, Rheumatologie, Berlin, Deutschland

---

Vorgeschichte:

32-jährige Patientin mit seit 7 Monaten bestehenden einschießenden, unerträglichen Schmerzen im Schulter- und Beckengürtel. Diese traten wenige Wochen nach der 2. COVID-19-Impfung auf, verstärkten sich in mehrwöchigen Abständen, hielten maximal 3 Tage an und waren teilweise verbunden mit Fieber. Schmerzmittel wie NSAR haben kaum angesprochen. Es erfolgte eine ambulante rheumatologische Vorstellung. Dabei wurden CRP Werte bis 200 mg/l nachgewiesen. Es erfolgte die stationäre rheumatologische Aufnahme unter dem V.a. eine Impf-assoziierte Myositis.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Stärkste Schmerzen in der Schulter- und Beckenregion, vergleichbar mit dem Geburtsschmerz, mehr Myalgien als Arthralgien. Die Abstände zwischen den Phasen verkürzten sich kurz vor Aufnahme auf alle 7 Tage. Keine Kopf- oder Kauschmerzen, keine Sehstörungen keine Gelenkschwellungen. Gewichtsverlust von 14 kg in 9 Monaten.

Diagnostik:

Keine entzündlichen Hautveränderungen. Links axilläre Lymphadenopathie. Myalgien im Schulter- und Beckengürtel, Schulterbeweglichkeit eingeschränkt, keine Arthritis. Sonografie Schultern/Hüften: minimaler Erguss im linken Hüftgelenk, ansonsten unauffällig, kein Hinweis für einen entzündlichen Gelenk- oder Weichteilprozess. Labor: BSG 109 mm/h, CRP 120 mg/l, PCT neg., Hb 6,0 mmol/l. Alkalische Phosphatase 2,9 ukat/l (normal <1,63), Ostase 25 ug/l (normal bis 26,6), beta-CrossLaps 619 pg/ml (n<573), LDH 12,9 ukat/l (n<4,2). Immunserologe negativ. Kein Hinweis auf ein infektiöse Genese. Röntgen Schultern/Becken: überwiegend osteoblastische Läsionen im linken Humerus, im Os ilium links und der rechten Beckenschaufel, verdächtig auf eine Metastasierung. MRT der Mammae sowie Becken/Abdomen (unter dem V.a. ein metastasiertes Mamma-Karzinom): unauffällig.

Therapie:

Keine. Umgehende Überweisung an die Hämato-/Onkologie.

Weiterer Verlauf:

CT-gestützte Punktion der osteoblastischen Läsion im Os ilium links. Nachweis eines aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphoms, Stadium IV (BE). In der Folge Therapie mit Rituximab und Chemotherapie nach EPOCH Schema. Nach 4 Zyklen wurde eine partielle Remission erzielt. Es wurden weitere 2 Zyklen angeschlossen. Das nachfolgende PET-CT Ergebnis steht aus.
Wir sehen hier eine wichtige Differenzialdiagnose einer polymyalgie-artigen Symptomatik. Eine PMR konnte allein aufgrund des Alters der Patientin ausgeschlossen werden, eine Riesenzellarteriitis stellte sich nicht dar. Die zeitliche Assoziation mit einer COVID-Impfung lenkte den Verdacht fälschlicherweise auf eine Impf-induzierte Autoimmunerkrankung. Bei unauffälligem sonographischen Befund war es die Röntgenaufnahme, die die weitere Diagnostik leitete. Bioptisch konnte ursächlich ein malignes Lymphom mit ungewöhnlicher klinischer Präsentation gesichert werden.

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interesenskonflikte.

Diagnostik & Bildgebung

DI.01

Das OMERACT Riesenzellarteriitis Phantom Project: Validierung von 3D-gedruckten Ultraschall-Modellen

Valentin Schäfer[1], Tobias Schremmer[1], Florian Recker[2], Wolfgang Hartung[3], Aaron Juche[4], Wolfgang Schmidt[4], Peter Brossart[1]

[1]Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik III Klinik für Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, Bonn, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Bonn, Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin, Bonn, Deutschland
[3]Asklepios Klinik Bad Abbach, Klinik und Poliklinik für Rheumatologie/Klinische Immunologie, Bad Abbach, Deutschland
[4]Immanuel Krankenhaus Berlin, Rheumatologie und Klinische Immunologie Berlin-Buch, Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

Aufgrund der hohen Bedeutung des Ultraschalles (US) als diagnostisches Tool bei der Riesenzellarteriitis (RZA) bedarf es einer breiten Verfügbarkeit von US-Trainingsmöglichkeiten. Um dies in die Realität umzusetzen, haben wir kosteneffektive Ultraschall-Phantome mittels hochauflösenden 3D-Druckverfahren hergestellt.
Ziel dieser Studie ist es diese Modelle in der Ultraschall-Subgruppe zu Großgefäßvaskulitis der Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) Ultrasound Working Group zu validieren.

Methoden:

Wir entwickelten Phantome der A. axillaris (AA) und der A. temporalis (AT), welche mittels eines Formlabs SLA 3D-Druckers hergestellt wurden. Die Phantome wurden als Set, bestehend aus 3 (AA) oder 2 (AT) Phantomen in spezieller Gelatine eingebettet. Die aus zwölf verschiedenen europäischen Ländern stammenden TeilnehmerInnen erhielten jeweils acht Sets der AA und der AT. Die Phantome wurden verblindet und nach einem festgelegten Schema untersucht und anhand der für den Ultraschall gültigen OMERACT RZA-Definitionen einzeln bewertet und sowie die Intima-Media-Dicke (IMD) gemessen. Dabei wurden die Phantome in die Kategorien Normal (AA&AT) /Akut (AA&AT) /Chronisch (nur AA) / Keines der Genannten (AA&AT) sortiert.

Ergebnisse:

In den Abbildungen 1-4 sind die Ergebnisse der IMD-Messungen aufbereitet. Daraus ergibt sich, dass mit Ausnahme des parietalen Astes die veröffentlichten Cut-Off-Werte für normale und pathologische

IMD eingehalten werden. Die Phantome wurden in 87% der Fälle korrekt klassifiziert. Mit einem Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC 1.1) von 0.98 (95% Intervall 0.977 < ICC < 0.990) zeigt sich bei den IMD-Messungen eine exzellente Übereinstimmung zwischen den TeilnehmerInnen. Bezogen auf die korrekte Klassifizierung besteht mit einem Fleiss-Kappa von 0.80 (95% Intervall 0.780 < κ < 0.813) eine gute Übereinstimmung. Eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) ergibt sowohl bei der AA und der AT ein signifikanter Unterschied der durchschnittlichen IMD zwischen den pathologischen und gesunden Phantomen. Die detaillierten Ergebnisse der ANOVA, unterteilt nach den verschiedenen Arterien, finden sich in der Tabelle 1.

Schlussfolgerung:

Es konnte gezeigt werden, dass unsere US-Modelle die Pathologie der RZA gut repräsentieren, indem sie die OMERACT-Definitionen sowie die Cut-Off-Werte für die IMD erfüllen. Somit können sie in der Lehre eingesetzt werden und potenziell die Reliabilität der Ultraschalldiagnostik verbessern.

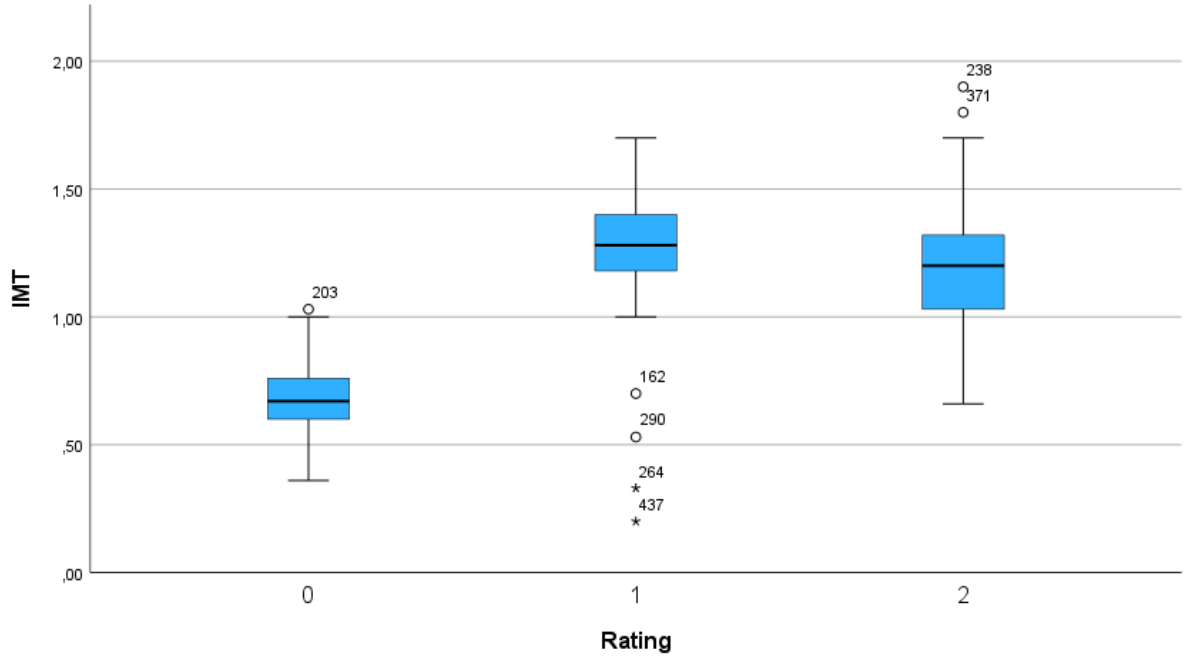
Anhang:

Tabelle 1: Analysen der Intima-Media-Dicke-Messungen

	AA	**Common AT**	**Frontal AT**	**Parietal AT**
Anzahl Messungen	496	368	368	368
M (SD) 0 (in mm)	0,67 (0,14)	0,35 (0,10)	0,32 (0,09)	0,34 (0,09)
M (SD) 1 (in mm)	1,27 (0,20)	0,73 (0,14)	0,64 (0,11)	0,67 (0,08)
M (SD) 2 (in mm)	1,17 (0,25)	-	-	-
ANOVA	$F(2, 493) = 441,7$, $p < .001$, $\eta^2 = .64$.	$F(2, 365) = 422,9$, $p < .001$, $\eta^2 = .70$.	$F(1, 365) = 448,6$, $p < .001$, $\eta^2 = .71$.	$F(2, 365) = 631,0$, $p < .001$, $\eta^2 = .78$.

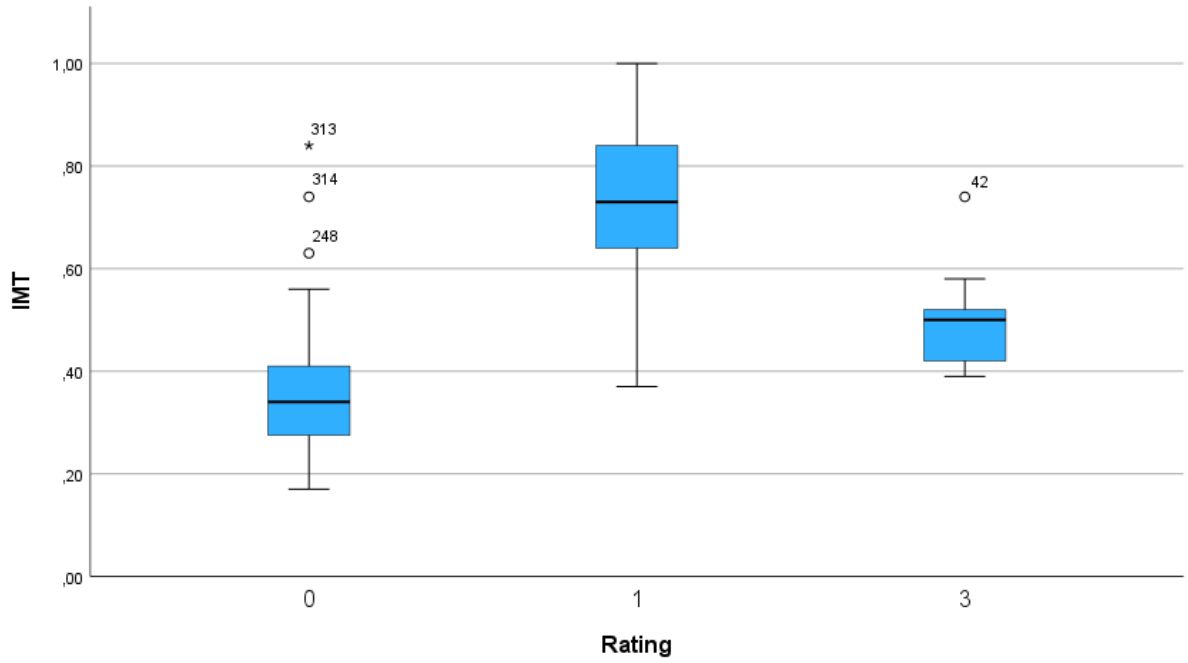
Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Intima-Media-Dicke-Messungen sowie die daraus folgenden Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse unterteilt nach den verschiedenen Ästen (AA=A.axillaris;AT=A.temporalis; M=Mittelwert; SD=Standardabweichung; 0=Normal; 1=Akut pathologisch; 2=chronisch pathologisch)

Abbildung 1: Intima-Media-Dicke-Messungen der A.axillaris Phantome



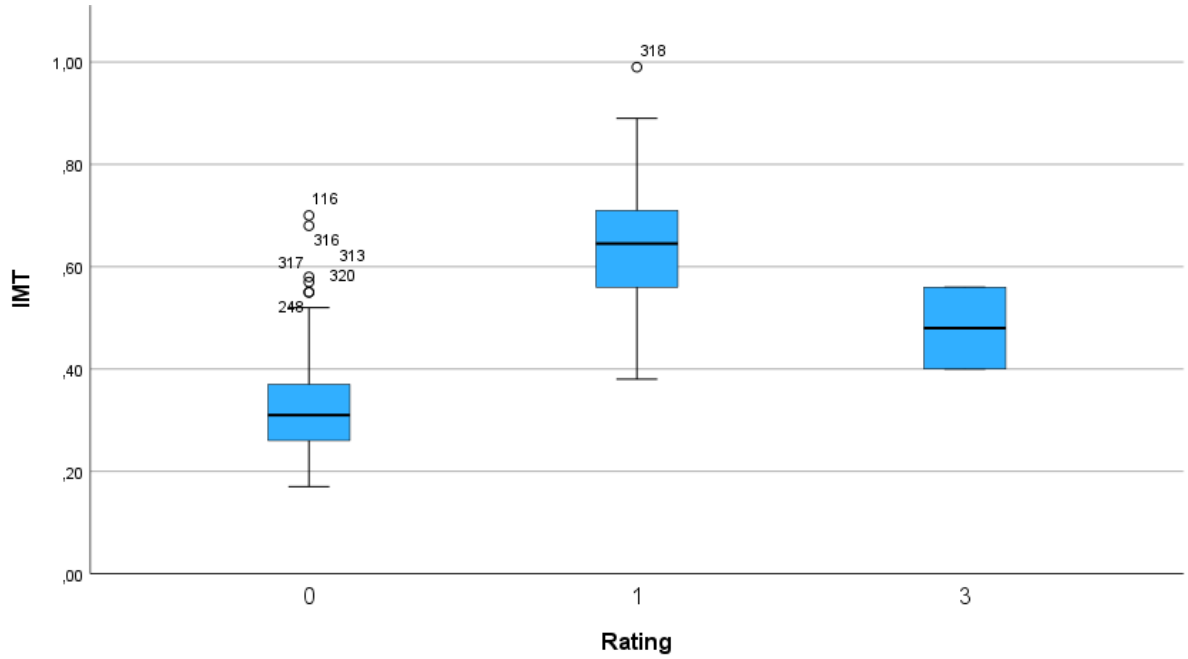
Die Abbildung zeigt die Messungen der Intima-Media-Dicke der A.axillaris Phantome aufgetragen gegen die Klassifizierung der Phantome (IMT=Intima-Media-Dicke; 0=Normal; 1=Akut pathologisch; 2=chronisch pathologisch)

Abbildung 2: Intima-Media-Dicke-Messungen der A.temporalis Phantome



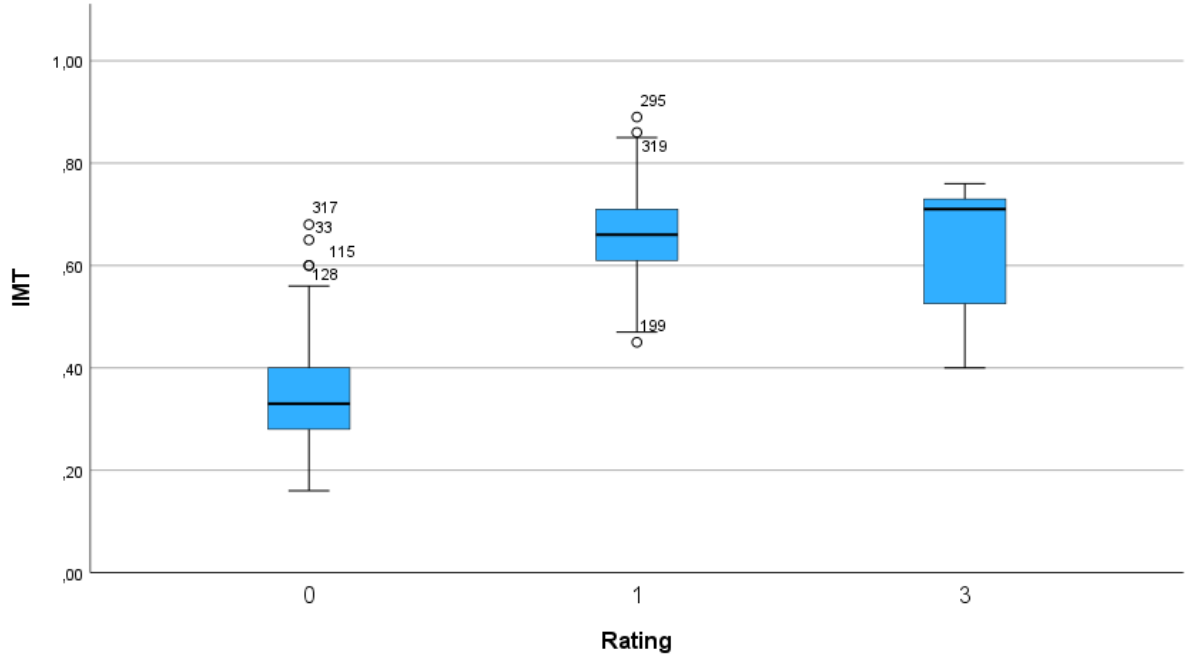
Die Abbildung zeigt die Messungen der Intima-Media-Dicke aufgetragen gegen die Klassifizierung der Phantome (IMT=Intima-Media-Dicke; 0=Normal; 1=Akut pathologisch; 2=chronisch pathologisch)

Abbildung 3: Intima-Media-Dicke-Messungen des frontalen Astes A.temporalis Phantome



Die Abbildung zeigt die Messungen der Intima-Media-Dicke des frontalen Astes der A.temporalis Phantome aufgetragen gegen die Klassifizierung der Phantome (IMT=Intima-Media-Dicke; 0=Normal; 1=Akut pathologisch; 2=chronisch pathologisch)

Abbildung 4: Intima-Media-Dicke-Messungen des parietalen Astes der A.temporalis Phantome



Die Abbildung zeigt die Messungen der Intima-Media-Dicke des parietalen Astes der A.temporalis Phantome aufgetragen gegen die Klassifizierung der Phantome (IMT=Intima-Media-Dicke; 0=Normal; 1=Akut pathologisch; 2=chronisch pathologisch)

Offenlegungserklärung:
Hiermit erkläre ich, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Diagnostik & Bildgebung

DI.02

Seltene Checkpointinhibitortherapie-induzierte axiale inflammatorische Veränderungen

Sophia Dombret[1 1], Alla Skapenko[1], Hendrik Schulze-Koops[1]

[1]Klinikum der Universität München, Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, München, Deutschland

---

Einleitung:

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) sind monoklonale Antikörper, die eine intrinsische Anti-Tumor-Immunantwort tumorspezifischer T-Zellen aktivieren. Der Mechanismus beruht darauf, dass eine inhibitorische Interaktion zwischen Antigen-präsentierenden Zellen und T-Lymphozyten an den sogenannten Checkpoints (PD-1/PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3) blockiert wird oder aktivierende Checkpoints (CD27, CD40, GITR, CD137) stimuliert werden [1-3]. ICI können autoimmunähnliche Nebenwirkungen hervorrufen, die jedes Organsystem betreffen können [4]. Diese Nebenwirkungen werden als Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen (*immune-related adverse events* =IRAE) bezeichnet. Rheumatische und muskuloskelettale IRAE treten bei Patientinnen und Patienten, die ICI erhalten, häufig auf. Es gibt verschiedene Subtypen rheumatischer IRAE. Das Auftreten von Arthritiden unter ICI-Therapie wurde mit einer Inzidenz von bis zu 16 % berichtet [5], über axiale Beteiligungen ist bisher wenig bekannt.
Hier stellen wir eine Fallserie von drei Patientinnen und Patienten vor, bei denen axiale inflammatorische Veränderungen nach Beginn einer ICI-Therapie festgestellt wurden.

Methoden:

Standardisierte diagnostische Aufarbeitung und Vergleich von Patientinnen und Patienten mit Immuntherapie-bedingten axialen inflammatorischen Veränderungen, inklusive gezielter Anamneseerhebung, klinischer Untersuchung, Blutanalyse und bildgebender Verfahren.

Ergebnisse:

Wir konnten eine Patientin und zwei Patienten mit neu aufgetretenen inflammatorischen axialen Veränderungen nach einer ICI-Therapie identifizieren. Die Patientin und die Patienten stellten sich mit klinischen Zeichen von entzündlichem Rückenschmerz vor. In der Bildgebung waren bei allen Betroffenen axiale inflammatorische Veränderungen auffällig. Patient 1 hatte eine Polyarthritis der Facetten- und Costovertebral Gelenke, Patientin 2 eine Arthritis der Facettengelenke im LWS-Bereich sowie eine Sakroiliitis rechtsseitig und Patient 3 Knochenmarksödeme in verschiedenen Segmenten der Wirbelsäule. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Patientin und Patienten.

Tabelle 1 Klinische Merkmale, Diagnostik und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ICI-Therapie-bedingten inflammatorischen axialen Veränderungen

Patient/ Patientin	Alter (Jahre) Geschlecht	Bildgebung	Tumor	ICI-Therapie	Relevante Neben-diagnosen	Therapie	Verlauf
1	M, 59	KM-Aufnahme im Sternocostal-Gelenk, Facettengelenke der BWS und Costovertebral-Gelenke	MM	NI	keine	NSAR; Prednisolon 10 mg	Remission
2	W,61	KM-Aufnahme der Facettengelenke LWK 3 und 4, der Proc. spinosi LWK 3,4, Knochenmarködem an rechtem ISG	MM	PEM, IPI und NI	Multiples Myelom, Osteoporose	NSAR; Prednisolon 10 mg	Remission
3	M,47	Knochenmarks-ödeme in mehreren Segmenten, degenerative Veränderungen	MM	NI + IPI	Z.n. ICI-induzierter Pneumonitis	NSAR; Prednisolon 10 mg	*Zum aktuellen Zeitpunkt, follow-up aus-stehend*

Anmerkung: MM: malignes Melanom, SpA: Spondyloarthritis, ICI: Immuncheckpoint-Inhibitor, NI: Nivolumab, PEM: Pembrolizumab, IPI: Ipilimumab

Schlussfolgerung:

Die Pathophysiologie, die IRAE zugrunde liegt, ist noch nicht vollständig geklärt [6]. Durch die Blockade inhibitorischer Immunregulatoren kann die ICI-Therapie zu einer Überaktivierung des Immunsystems und aktivierten T-Zellen führen, die gesundes Gewebe angreifen und eine Entzündungsreaktionen auslösen. IRAE stellen – obwohl sie dem typischen Erscheinungsbild rheumatischer Erkrankungen ähneln – keine entzündlich-rheumatischen Erkrankungen dar, sondern sind Folge einer dysregulierten Immunantwort.
Die klinischen Merkmale Immuntherapie-bedingter rheumatischer Nebenwirkungen sind heterogen und ähneln den Symptomen klassischer entzündlich-rheumatischer Erkrankungen (wie der SpA) ohne die Klassifikations- oder Diagnosekriterien zu erfüllen. Die Diagnosestellung ist eine Herausforderung für behandelnde Ärztinnen und Ärzte. Da der Einsatz von ICI zunimmt, ist es wichtig, ein breiteres Verständnis der verschiedenen und heterogenen IRAE zu erlangen, um die Behandlung dieser Patienten zu verbessern.

Offenlegungserklärung:

Keine Interessenskonflikte.

Quellenangaben:

1. Topalian, S.L., C.G. Drake, and D.M. Pardoll, *Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy.* Cancer Cell, 2015. **27**(4): p. 450-61.
2. Pardoll, D.M., *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.* Nat Rev Cancer, 2012. **12**(4): p. 252-64.
3. Heinzerling L, D.T.E., Schett G, Hundorfean G, Zimmer L, *Checkpoint inhibitors—the diagnosis and treatment of side effects.* Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 119–26., 2019.
4. Kostine, M., et al., *EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors.* Ann Rheum Dis, 2021. **80**(1): p. 36-48.
5. Cappelli, L.C., A.A. Shah, and C.O. Bingham, 3rd, *Cancer immunotherapy-induced rheumatic diseases emerge as new clinical entities.* RMD Open, 2016. **2**(2): p. e000321.
6. Hirsch, L., et al., *PD-Loma: a cancer entity with a shared sensitivity to the PD-1/PD-L1 pathway blockade.* Br J Cancer, 2019. **120**(1): p. 3-5.

Diagnostik & Bildgebung

DI.03

Schirmertest zur Diagnostik des primären Sjögren Syndroms mit oder ohne Lokalanästhetikum?

Carsten Framme[2], Anna Bajor[2], Gyde Tadsen[1], Torsten Witte[1], Tabea Seeliger[3], Sonja Beider[1], Katerina Hufendiek[2], Thomas Skripuletz[3], Nadine Zehrfeld[1], Marten Arne Gehlhaar[2], Diana Ernst[1]

[1]Rheumatologie, Hannover, Deutschland
[2]Augenheilkunde, Hannover, Deutschland
[3]Neurologie, Hannover, Deutschland

Einleitung:

Das primäre Sjögren Syndrom (pSS) ist eine Kollagenose und betrifft vor allem exokrine Drüsen, u.a. die Glandula lacrimalis [(1)]. In der Folge kann es zur Xerophthalmie kommen. Ein wichtiges Instrument der Diagnostik ist der Schirmertest, welcher sowohl ohne (Schirmer I) als auch mit LA (Lokalanästhetikum) (Schirmer II) durchgeführt werden kann. In der Literatur finden sich diesbezüglich keine klaren Empfehlungen. Ziel dieser Studie war herauszufinden, ob die beiden Varianten des Schirmer Test Unterschiede hinsichtlich der Detektion einer möglichen Xerophthalmie aufweisen.

Methoden:

Im Zeitraum von September 2022 bis März 2022 wurden pSS-PatientInnen aus der Ambulanz unserer Klinik nach Einwilligung konsekutiv, sowie alters- und geschlechtsgematchte Kontrollen im Verhältnis 2:1 eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgte mit standardisiertem Fragebogen zur Symptomatik sowie dem Schirmer I und Schirmer II Test beiden Augen. Als positiv wurde ein Schirmertest <5mm an mindestens einem Auge gewertet.

Ergebnisse:

144 Personen wurden untersucht, davon 100 PatientInnen mit pSS und 44 gesunde Kontrollen. Beim Schirmer I waren 41 Tests (29%) positiv 40/100 pSS PatientInnen und 1/44 Kontrollen. Mit LA (Schirmer II) wurden 139 Tests durchgeführt. 60 (42%) waren positiv, 58/96 pSS PatientInnen und 2/43 Kontrollen

		Schirmer mit Anästhetikum (Schirmer II)	
		Negativ	Positiv
Schirmer ohne Anästhetikum (Schirmer I)	Negativ	79	20
	Positiv	0	40

Keiner von den pSS PatientInnen, die mit LA negativ getestet wurden, war ohne LA positiv. Alle, die positiv ohne LA getestet wurden, waren auch mit LA positiv. Allerdings gab es 50% mehr positiv getestete mit LA, inklusive 20 pSS PatientInnen, die negativ ohne LA getestet wurden. Dieser Unterschied zwischen den Tests war signifikant (p=0,005).

Schlussfolgerung:

Der Schirmer II war im Vergleich zum Schirmer I deutlich häufiger pathologisch. Möglicherweise lassen sich Veränderungen der basalen (nicht stimulierten) Tränensekretion, welche durch den Schirmer II Test gemessen wird, hierdurch sensitiver oder sogar früher im Krankheitsverlauf nachweisen. Inwiefern dadurch gegebenenfalls eher die Diagnose eines pSS gestellt werden kann, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Quellenangaben:

1 Roland Jonsson et al.: Current concepts on Sjögren's syndrome - classification criteria and biomarkers, 10/2018
2 Tim Both et al: Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment, 12/2017

Diagnostik & Bildgebung

DI.04

Knochendichte, Mikrostruktur und Biomechanik über einen Beobachtungszeitraum von 7 Jahren bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis - Einfluss von Autoimmunität, Krankheitsaktivität und biologischer DMARD-Behandlung

Koray Tascilar[1 2], Georg Schett[1 2], Sara Bayat[1 2], Louis Schuster[1 2], Stephan Kemenes[1 2], Ionna Minopoulou[1 2], Filippo Fagni[1 2], David Simon[1 2], Arnd Kleyer[1 2]

[1]Universitätsklinikum Erlangen und Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg , Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und klinische Immunologie, Erlangen, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Erlangen und Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg , Deutsches Zentrum für Immuntherapie, Erlangen, Deutschland

Stephan Kemenes[1,2], Koray Tascilar[1,2], Arnd Kleyer[1,2], Filippo Fagni[1,2], Ioanna Minopoulou[1,2], Sara Bayat[1,2], Louis Schuster[1,2], Georg Schett[1,2], David Simon[1,2]

[1]Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und klinische Immunologie. Universitätsklinikum Erlangen und Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg
[2]Deutsches Zentrum für Immuntherapie. Universitätsklinikum Erlangen und Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg

---

Einleitung:

Die Rheumatoide Arthritis (RA) und die Psoriasis-Arthritis (PsA) sind durch eine Verschlechterung der Knochenqualität gekennzeichnet (1,2). Über die langfristige Entwicklung der Knochenqualität und die Faktoren, die sie beeinflussen, ist jedoch wenig bekannt. Ziel der Arbeit war es daher die volumetrische Knochendichte (vBMD), Knochenmikrostruktur und Biomechanik bei Patienten mit seropositiver RA, seronegativer RA und PsA im longitudinalen Verlauf nach (i) Diagnose, (ii) Krankheitsaktivitätund (iii) Therapie (cs/b/tsDMARDs) zu untersuchen.

Methoden:

Es wurden high resolution peripheral quantitative computed tomography Aufnahmen des distalen Radius von seropositiver RA, seronegativer RA und PsA im Längsschnitt ausgewertet. Für die Analyse wurde die vBMD, Knochenmikrostruktur und Biomechanik ausgewertet. Klinische und demographische Daten wurden erhoben. Lineare Regressionsmodellen wurden berechnet, um Mittelwerte und Mittelwertunterschiede zu beschreiben.

Ergebnisse:

Wir analysierten 946 Scans von 193 seropositiven RA-, 68 seronegativen RA- und 151 PsA-Patienten mit einer medianen CT-Nachbeobachtungsdauer von 24 Monaten (Tabelle-1). Insgesamt zeigte die

Knochenqualität im Laufe der Zeit einen rückläufigen Verlauf. Patienten mit seropositiver RA hatten im Vergleich zu PsA-Patienten während des gesamten Zeitverlaufs eine niedrigere gesamte vBMD und trabekuläre vBMD. Ferner wiesen seropositive RA-Patienten eine abnehmende Trabekelanzahl bei zunehmender Trabekeldicke, Trabekelunregelmäßigkeit und Trabekeltrennung auf, was auf ein allmähliches Verschwinden der dünneren Trabekel hindeutet. Es lagen signifikante Wechselwirkungen zwischen dem zeitlichen Verlauf der Knocheneigenschaften und der Krankheitsaktivität vor. Bei PSA-Patienten zeigte sich ein schnellerer Verlust an kortikalem Knochen mit zunehmendem DAS-28 (p-Wechselwirkung=0,049), bei seronegativen RA-Patienten an trabekulärem Knochen (p=0,044) und bei seropositiven RA-Patienten für die trabekuläre vBMD (p=0,038), Knochensteifigkeit (p=0,022) und Bruchlast (p=0,034), was auf eine schnellere Verschlechterung der Knochenqualität mit zunehmender Krankheitsaktivität hinweist. Seropositive RA-Patienten, die b/tsDMARDs erhielten, hatten eine numerisch niedrigere Knochendichte als nicht exponierte Patienten, während das zeitliche Muster auf eine Stabilisierung der vBMD im Laufe der Zeit hindeutet, im Gegensatz zu einem sich verschlechternden Muster bei den nicht exponierten Patienten.

Schlussfolgerung:

Autoimmunität beeinträchtigt die Knochengesundheit im Laufe der Zeit undist insbesondere mit einer Beeinträchtigung der trabekulären Knochenqualität verbunden. Eine gute Kontrolle der Krankheitsaktivität bei seropositiver, seronegativer RA und PsA scheint daher hilfreich zu sein, um und eine Verschlechterung der Knochenqualität, Knochenmikrostruktur und Biomechanik zu verhindern. Der spezifische Beitrag, den b/tsDMARDs dabei leisten, bedarf jedoch weiterer Klärung.

Quellenangaben:

1. Kocijan R et al. J Bone Miner Res 2015
2. Stemmler F et al. Ann Rheum Dis 2018

Tabelle 1 Patientenmerkmale

	Diagnose			
	PsA	Seronegative RA	Seropositive RA	Insgesamt
N	151	68	193	412
Alter, Jahre, Mittelwert (SD)	51.7 (12.2)	58.8 (12.2)	53.9 (12.5)	53.9 (12.5)
Frauen, n (%)	72 (47.7)	49 (72.1)	131 (67.9)	252 (61.2)
Krankheitsdauer, Jahre Median (IQR)	3.0 (1.0-10.0)	3.0 (1.0-8.0)	5.0 (0.0-13.0)	4.0 (1.0-11.0)
Nachbeobachtungszeit Monate, Median (IQR)	24.7 (0.0-48.0)	16.4 (0.0-42.7)	25.2 (0.0-47.9)	23.8 (0.0-47.4)
Anzahl der Scans, n (%)				
1	48 (31.8)	21 (30.9)	50 (25.9)	119 (28.9)
2	56 (37.1)	29 (42.6)	56 (29.0)	141 (34.2)
3	31 (20.5)	12 (17.6)	49 (25.4)	92 (22.3)
>4	16 (10.6)	6 (8.8)	38 (19.7)	60 (14.6)
Glucocorticoide, n (%)	57 (37.7)	52 (76.5)	149 (77.2)	258 (62.6)
Anzahl von csDMARDs, n (%)				
0	38 (25.2)	5 (7.4)	19 (9.8)	62 (15.0)
1	86 (57.0)	29 (42.6)	111 (57.5)	226 (54.9)
2	25 (16.6)	28 (41.2)	45 (23.3)	98 (23.8)
>2	2 (1.3)	6 (8.8)	18 (9.3)	26 (6.3)
Anzahl von bDMARDs, n (%)				
0	24 (15.9)	25 (36.8)	59 (30.6)	108 (26.2)
1	61 (40.4)	16 (23.5)	58 (30.1)	135 (32.8)
2	30 (19.9)	15 (22.1)	35 (18.1)	80 (19.4)
3	16 (10.6)	7 (10.3)	22 (11.4)	45 (10.9)
>3	20 (13.2)	5 (7.4)	19 (9.8)	44 (10.7)
Anzahl von tsDMARDs, n (%)				
0	130 (86.1)	51 (75.0)	124 (64.2)	305 (74.0)
1	20 (13.2)	17 (25.0)	62 (32.1)	99 (24.0)
2	1 (0.7)	0 (0.0)	7 (3.6)	8 (1.9)

Offenlegungserklärung:

Diese Studie erhielt Unterstützung von der Deutsche Forschungsgemeinschaft (FOR2886 PANDORA, CRC1181, CRC1483 EmpkinS). Weitere Unterstützung wurde beigetragen von der Novartis AG, der BMBF (project MASCARA), dem ERC Synergy grant 4D Nanoscope, dem IMI funded projects RTCure and HIPPOCRATES, sowie 2022 GRAPPA Pilot Research Grant (DS).

Diagnostik & Bildgebung

DI.05

Etablierung und Implementierung eines telemedizinischen muskuloskelettalen Ultraschallkurses für Medizinstudierende – die TELMUS-Studie

Ricarda Neubauer[1], Florian Recker[2], Claus-Jürgen Bauer[1], Simon Petzinna[1], Pantelis Karakostas[1], Charlotte Behning[3], Peter Brossart[1], Valentin Schäfer[1]

[1]Medizinische Klinik und Poliklinik III Klinik für Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, Uniklinikum Bonn , Bonn, Deutschland
[2]Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Uniklinikum Bonn, Bonn, Deutschland
[3]Institut für medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE), Uniklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

---

Einleitung:

Der muskuloskelettale Ultraschall (MSUS) spielt als bildgebendes diagnostisches Verfahren in der Rheumatologie eine große Rolle. In der studentischen Lehre eingesetzt, kann MSUS zu das Verständnis funktioneller Anatomie sowie die Palpationsfähigkeiten der Medizinstudierenden verbessern. Tragbare Ultraschallgeräte und telemedizinische Lehrkonzepte konnten während der COVID-19-Pandemie die Vermittlung praktischer Fähigkeiten aufrechterhalten und sollten auch zukünftig zur Erweiterung der Lehrmöglichkeiten im Medizinstudium genutzt werden.

Methoden:

Mit dieser Studie möchten wir den Lernerfolg Medizinstudierender im MSUS durch einen konventionellen und einen telemedizinischen Kurs untersuchen und miteinander vergleichen. Während der theoretischen Unterrichtseinheiten wurden beiden Gruppen die wichtigsten Standardschnitte von einem DEGUM-III-zertifizierten Kursleiter videobasiert anhand des validierten MUDE-Kurskonzeptes[1] vermittelt. Anschließend erhielten beide Gruppen während praktischer Hands-on-Einheiten Zeit zur Übung und persönliches Feedback durch Tutoren. Für die Dauer des Kurses wurden alle Studierenden mit einem tragbaren ButterflyIQ®-Ultraschallsystem und einem Apple iPad der 8. Generation ausgestattet. Um den Lernfortschritt der Studierenden objektiv zu quantifizieren, wurde vor Beginn und nach Abschluss des Kurses eine Objective Clinical Structured Examination (OSCE) durchgeführt.

Ergebnisse:

Dreißig Medizinstudierende klinischer Semester wurden in eine konventionelle und eine telemedizinische Lehrkohorte mit ausschließlich virtuellen Unterricht randomisiert. Während die Studierenden in der OSCE vor Beginn des Kurses durchschnittlich 20,68% (SD ± 6,67) erreichten,

konnten sie nach Abschluss des Kurses ein durchschnittliches Ergebnis von 96,83% (SD ± 6,71) erzielen. Ein statistisch signifikanter Unterschied der OSCE-Ergebnisse zwischen beiden Lehrkohorten ließ sich dagegen nicht feststellen (p=0,479).

Schlussfolgerung:

Unser telemedizinisches Lehrkonzept mit tragbaren Ultraschallgeräten führte zu einer signifikanten Steigerung der MSUS-Kenntnisse bei Medizinstudierenden. Im Vergleich mit einem konventionellen Präsenzkurs erzielte der telemedizinische Ansatz dabei vergleichbare Lernerfolge bei den Studierenden.
Die TELMUS-Studie ist daher ein gelungenes Beispiel für die Ausweitung eines bestehenden Kurskonzepts auf die studentische Lehre. Auf diese Weise konnten wir im Rahmen dieser weltweiten Pilotstudie die MSUS-Ausbildungsmöglichkeiten für Medizinstudierende durch innovative Lehrmethoden erweitern und damit auch potenziellen rheumatologischen Nachwuchs fördern.

Quellenangaben:

1 Grobelski J, Recker F, Wilsmann- Theis D, *et al.* Etablierung und Validierung eines didaktischen muskuloskelettalen Ultraschallkurses für Dermatologen unter Verwendung eines innovativen Hand-Ultraschallsystems – die MUDE-Studie (Muskuloskelettaler Ultraschall für Dermatologen). *J Deutsche Derma Gesell* 2021;**19**:1753–60. doi:10.1111/ddg.14614_g

Offenlegungserklärung:

Es besteht kein Interessenskonflikt.

Diagnostik & Bildgebung

DI.06

Validierung einer Screening-Strategie für Psoriasis-Arthritis auf Basis von muskuloskelettalem Ultraschall durch Dermatologen, Zwischenergebnisse aus der multizentrischen Beobachtungsstudie DerminUS

Valentin Schäfer[1], Pantelis Karakostas[1], Claus Juergen Bauer[1], Simon Petzinna[1], Mathias Boller[2]

[1]Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik III für Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, Bonn, Deutschland
[2]Novartis Pharma GmbH, Medical Franchise Immunology, Nürnberg, Deutschland

---

Einleitung:

In der täglichen klinischen Praxis ist die Differenzierung von PatientInnen mit Arthralgien und Psoriasis von Patienten mit Psoriasis-Arthritis (PsA) von entscheidender Bedeutung (1). Aufgrund des Mangels an RheumatologInnen in Deutschland müssen PatientInnen jedoch häufig monatelang warten, bevor sie einen Rheumatologen aufsuchen können. Das Studiendesign von DerminUS basiert auf der vorab durchgeführten lokalen MUDE- und PSOSONE-Studie (2,3) die ein standardisiertes Trainingscurriculum für Muskuloskelettalen-Ultraschall (MSUS) für Dermatologen umfasste und eine Verbesserung der Screening-Spezifität für PsA von 54,4% ohne MSUS auf 90,4% mit MSUS berichtete. DerminUS ist eine rekrutierende deutschlandweite Querschnittsuntersuchung mit geplanten 600 Patienten mit Psoriasis und Arthralgien. Das primäre Ziel von DerminUS ist die Untersuchung des Einflusses von MSUS als Screening-Tool für PsA bei DermatologInnen auf Selektivität und Spezifität der Überweisungen von Patienten mit Verdacht auf PsA. Abweichungen zur MUDE/PSOSONE-Studie wurden in DerminUS implementiert, um möglichst realistische Praxisbedingungen widerzuspiegeln. Eine frühzeitige Zwischenanalyse wurde durchgeführt, um die Auswirkungen dieser Protokollabweichungen von der MUDE- und PSOSONE-Studie zu erfassen und zu bewerten.

Methoden:

Wir implementierten für DerminUS elf über Deutschland verteilte Netzwerke, bestehend aus je einem rheumatologischen Zentrum und bis zu acht DermatologInnen pro Netzwerk. Für jedes Netzwerk wurden teilnehmende DermatologInnen im MSUS mit einer tragbaren Ultraschallsonde und einem damit verbundenen iPad (Butterfly iQ Sonde und iPad 9. Generation mit 10,2 Zoll Bildschirm) trainiert. Dabei kam das zeitlich reduzierte MUDE-Ausbildungskonzept (2) zum Einsatz, in jeder Trainingseinheit werden die teilnehmenden DermatologInnen von erfahrenen Tutoren und jeweils einem Rheumatologen des lokalen Netzwerkes mit MSUS-Erfahrung geschult. Die Trainingseinheiten wurden im Vergleich zum MUDE-Protokoll auf ca. 4-5 Stunden verkürzt, das praktische Training wurde in kleinen Gruppen von 2-3 DermatologInnen pro Tutor durchgeführt. Nach der Schulung begannen die DermatologInnen mit dem Screening von PatientInnen mit Psoriasis und Arthralgien in zwei oder mehr Gelenken auf Gelenkläsionen und führen nach dem Training eine

zusätzliche MSUS durch. Die Entscheidung, ob ein Patient aufgrund von Symptomen einer aktiven PsA überwiesen werden sollte, wurde von den DermatologInnen unabhängig getroffen. Überwiesene Patienten, wurden von den teilnehmenden RheumatologInnen danach untersucht und die Ergebnisse der dermatologischen Untersuchungen und Untersuchungen sowie die endgültige rheumatologische Diagnostik auf einem eCRF dokumentiert

Ergebnisse:

Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren in sieben Netzwerken 98 Patienten von teilnehmenden DermatologInnen eingeschlossen worden. Bei 57 PatientInnen war bereits die endgültige rheumatologische Diagnose dokumentiert.

Tabelle 1, zum Stichtag eingeschlossene Patienten	Total (N=98) n(%)
Dermatologische Visiten dokumentiert	98 (100.0)
An Rheumatologen überwiesene Patienten	79 (80.6)
Rheumatologische Visiten dokumentiert	57 (58.3)

Ergebnisse der dermatologischen Untersuchungen: Die Mehrzahl der eingeschlossenen PatientInnen litt an Plaque-Psoriasis (75,5%), Kopfhaut- und/oder Nagelpsoriasis wurde bei 87% der Patienten dokumentiert. Alle eingeschlossenen PatientInnen erhielten bereits eine Psoriasis-Therapie, 74,5% erhielten eine topische Therapie, 17% erhielten eine systemische Therapie mit Biologika, in 13,3% der Fälle wurde eine nicht-biologische systemische Therapie dokumentiert. Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Anzahl von betroffenen Gelenken pro Patient.

Tabelle 2, Zahl der betroffenen Gelenke	Total (N=98) n(%)
1	18 (31.6)
2	22 (38.6)
3	9 (15.8)
>3	8 (14.0)

Anzeichen einer aktiven PsA wurden bei 86,4% der eingeschlossenen Patienten bei der dermatologischen Untersuchung gefunden, bei 64,8% wurden durch MSUS entdeckte Gelenkläsionen berichtet.

Ergebnisse der rheumatologischen Untersuchungen: Von den 98 PatientInnen, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden 79 Fälle von Verdacht auf PsA an eine/n RheumatologIn überwiesen. Die Ergebnisse der rheumatologischen Untersuchung waren am Stichtag für 57 PatientInnen dokumentiert. Die überweisenden DermatologInnen vermuteten PsA bei 42 der überwiesenen PatientInnen auf der Grundlage des MSUS-Screenings. Bei 22 Patienten wurde eine aktive PsA als finale Diagnose festgestellt, während bei acht PatientInnen eine andere rheumatologische Erkrankung diagnostiziert wurde. Dies entspricht einer Trefferquote von 52 % für den Nachweis von PsA durch MSUS-Screening, während die gleiche Quote ohne MSUS nur 39 % betrug.

Schlussfolgerung:

Obwohl die Aussagekraft dieser Ergebnisse aufgrund der geringen Stichprobengröße begrenzt ist, zeigen sie, dass MSUS für DermatologInnen als Screening-Tool für PsA eingesetzt werden kann. DermatologInnen erzielten mittels MSUS in der vorangegangenen lokalen Studie (2) erheblich bessere Trefferraten beim Screening von Psoriasis PatientInnen mit Arthralgien. Der Hauptgrund dafür ist höchstwahrscheinlich das extrem gekürzte MSUS-Trainingsprogramm, das in DerminUS verwendet wurde, weil im Praxisalltag der DermatologInnen ein extensiveres Training nicht möglich war. Es muss dennoch herausgestellt werden, dass in DerminUS die Überweisungsselektivität mit MSUS trotz des minimalen Trainingsprogramms besser war als ohne. Für eine gründliche statistische Analyse werden weitere Daten benötigt. Die wichtigste Erkenntnis aus dieser frühen Zwischenanalyse ist, dass die Bereitstellung von Feedback und zusätzlichen Ultraschallschulungen für teilnehmende DermatologInnen das Potenzial hat, das MSUS-Screening zu verbessern. Wir werden dies während des DerminUS-Datenerhebungszeitraums umsetzen und die Auswirkungen dieser Maßnahmen bewerten.

Quellenangaben:

1 Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. Br J Dermatol. 2009 May;160(5):1040-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x. Epub 2009 Feb 4. PMID: 19210498.
2 Grobelski J, Recker F, Wilsmann-Theis D, Hartung W, Karakostas P, Brossart P, Schäfer VS. Establishment and validation of a didactic musculoskeletal ultrasound course for dermatologists using an innovative handheld ultrasound system - the MUDE study (Musculoskeletal Ultrasound in Dermatology). J Dtsch Dermatol Ges. 2021 Dec;19(12):1753-1759. doi: 10.1111/ddg.14614. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34821036.
3 Grobelski J, Wilsmann-Theis D, Karakostas P, Behning C, Brossart P, Schäfer VS. Prospective double-blind study on the value of musculoskeletal ultrasound by dermatologists as a screening instrument for psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2022 Dec 22:keac702. doi: 10.1093/rheumatology/keac702. Epub ahead of print. PMID: 36548379.

Offenlegungserklärung:

Die MUDE und PSOSONE Studie wurde mit finanzieller Unterstützung von Novartis durchgeführt.

DI.07

Quantifizierung interstitieller Lungenveränderungen bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen mittels künstlicher Intelligenz

Tobias Hoffmann[1], Ulf K.M. Teichgräber[2], Bianca Lassen-Schmidt[3], Martin Krämer[2], Luisa Benedict Brüheim[1], Diane Renz[4], Peter Oelzner[1], Joachim Böttcher[1], Gunter Wolf[1], Felix Güttler[2], Alexander Pfeil[1]

[1]Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Jena, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Jena, Deutschland
[3]Fraunhofer Institut für Digitale Medizin MEVIS, Bremen, Deutschland
[4]Medizinische Hochschule Hannover, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Department für Kinderradiologie, Hannover, Deutschland

---

Einleitung:

Die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen (IRD) ist eine relevante Organmanifestation und durch eine erhöhte Mortalität gekennzeichnet. In der Diagnostik stellen bisher die Lungenfunktionsuntersuchung und die hochauflösende Computertomographie (HRCT) der Lungen den Goldstandard dar. Häufige HRCT-Muster bei einer IRD-ILD sind Ground-glass opacities (Milchglastrübungen, GGO), die nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), die gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP) sowie Granulome. Die computerassistierte Quantifizierung pathologischer Lungenveränderungen in Form der künstlichen Intelligenz (KI) erfolgte bei einer IRD bisher nicht. Ziel der Studie ist die Evaluierung der Reliabilität der KI basierten Lungenstrukturanalyse im Vergleich zur anwenderbasierten Lungenstrukturanalyse im Hinblick auf die Erkennung und Quantifizierung von pathologischen Lungenveränderungen bei einer IRD-ILD.

Methoden:

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 80 HRCT-Datensätze (4 separate HRCT) von vier IRD-ILD Patienten mit Hilfe der KI-gestützten Annotationssoftware SATORI (RACOON Lung Analysis Platform Version 1.8.0, Fraunhofer, MEVIS, Bremen, Deutschland) segmentiert und die ILD-Muster quantifiziert. Hierbei wurden folgende HRCT-Muster untersucht: reine GGO, Retikulationen für das NSIP-Muster, Honigwaben für das UIP-Muster sowie Granulome. Für ein jedes der 4 HRCT wurden jeweils zehn Analysen ohne anwenderbasierte Segmentierung und zehn Analysen mit einer anwenderbasierten Segmentierung durchgeführt. Die Reliabilität wurde anhand des Variationskoeffizienten (CV) und des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) überprüft.

Ergebnisse:

Bei alleiniger KI-basierter Analyse zeigen sich keine Schwankungen der Reliabilität (CV=0,00%, ICC=1,000) für die GGO, Retikulationen, Honigwaben und Granulome. Die Bestimmung der Lungenvolumina zeigte für alle vier HRCT-Muster eine Reliabilität mit einem mittleren CV=1,03% und einem ICC=1,000. Die Analyse ergab zudem folgende Reliabilitäten für die Anwender-adaptierte Quantifizierung der Lungenveränderungen bei einer IRD-ILD: GGO CV=9,06%, ICC=0,988; Retikulationen CV=5,96%, ICC=0,997; Granulome CV=3,37%, ICC=0,994; Honigwaben-Muster CV=4,53%, ICC = 0,997.

Schlussfolgerung:

Die KI-basierte Lungenstrukturanalyse quantifiziert die IRD-ILD basierten Lungenstrukturveränderungen mit einer hohen Reliabilität. Die anwenderbasierte Adaptation der Lungenstrukturanalyse geht mit einer Abnahme der Reliabilität einher, so dass eine Quantifizierung der Lungenparenchymveränderungen bei einer IRD-ILD primär ohne eine anwenderbasierte Anpassung der Segmentierung durchgeführt werden sollte.

Offenlegungserklärung:

Teilweise gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, FKZ: 01KX2021 und 01KX2121).

Diagnostik & Bildgebung

DI.08

Vergleich eines neuen Multi-Analyten-Assay für den Nachweis von Autoantikörpern zur Diagnose von Bindegewebserkrankungen mit Routine Labormethoden

Ivana Büttnerova[1], Jose-Bernardino Gonzalez[1], Nadine Unterwalder[1], Johanna Bialas[2], Markus Hermanowski[2], Kevin Brea-Sellheim[2], Yvonne Baus[3], Carlos Melus[4], Michael Mahler[4]

[1]Labor Berlin, Charité Vivantes GmbH, Autoimmundiagnostik, Berlin, Deutschland
[2]Labor Berlin, Charité Vivantes Services GmbH, Berlin, Deutschland
[3]Werfen GmbH, München, Deutschland
[4]Werfen, Headquarters & Technology Center Autoimmunity, San Diego, United States

---

Einleitung:

Die frühzeitige Diagnose mit erweiterten Antikörperprofilen in Kombination mit einer leistungsstarken Labortechnologieplattform kann zu einer effizienteren Diagnose bei Patienten mit Verdacht auf Bindegewebserkrankungen (CTDs) beitragen. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Leistung eines neuen vollautomatisierten digitalen Systems mit partikelbasierter Multi-Analyten-Technologie (PMAT) mit einem multiparametrischen CTD-Antikörperprofil zu bewerten. Mithilfe der PMAT können in einer einzelnen Messung mehrere Antikörper gleichzeitig bestimmt werden und individuelle patientenspezifische Antikörperprofile definiert werden. Das System mit dieser neuen Technologie wurde im Vergleich zu den bestehenden Laborroutinemethoden getestet.

Methoden:

Serumproben von 187 Patienten, die diagnostisch mittels Routinemethoden (indirekte Immunfluoreszenz, IIF, Euroimmun; ELISA, Orgentec by Sebia; Blot, Euroimmun) charakterisiert worden waren, wurden mit einem Panel von 11 Autoantikörpern für den Nachweis von Bindegewebserkrankungen (CTD essential) auf dem Aptiva-PMAT-Instrument (Werfen) analysiert. Die Korrelation zwischen den verschiedenen Methoden wurde für die einzelnen Analyten bestimmt.

Ergebnisse:

Die Konkordanzanalyse zeigte eine sehr gute Gesamtübereinstimmung zwischen den bestehenden Laborroutinemethoden und der neuen PMAT-Technologie, dabei wurde die höchste Korrelation für die Festphase-Technologien ELISA versus PMAT ermittelt. Für Jo-1, DFS70 und Zentromer wurde eine sehr gute Korrelation (Cohen´s Kappa >0,8) bestimmt. RNP, SS-B, Scl-70 und SS-A (ELISA SS-A im Vergleich mit Aptiva SS-A Ro52 und Ro60) zeigten gute Korrelationsergebnisse (Kappa >0,6) und eine moderate Korrelation (Kappa >0,4) wurde für dsDNA und Sm gemessen.

Schlussfolgerung:

Das neue Aptiva-PMAT-Verfahren stellt eine gute alternative Methode zum Nachweis von Autoantikörpern bei der Diagnose von Patienten mit Bindegewebserkrankungen dar. Die parallele Bestimmung mehrerer CTD-Antikörper und Profile kann die frühzeitige Diagnose von Bindegewebserkrankungen im Routinelabor sinnvoll unterstützen.

Offenlegungserklärung:

Diese Studienarbeit wurde finanziell unterstützt von Werfen GmbH.

DI.09

Significant overlap of inflammatory and degenerative features on spinal imaging among patients with Degenerativ spinal diease, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and radiographic axial spondyloarthritis

Nelly Ziade[1], Styliani Tsiami[2 3], Nikolaos Kougkas[4], Melanie Udod[2 3], Xenofon Baraliakos[2 3]

[1]Hotel-Dieu De France, Beirut, and Saint Joseph University, Beirut, Beirut, Lebanon
[2]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Herne, Deutschland
[3]Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland
[4]Fourth Department of Internal Medicine, Medical School, Hippokration University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

---

Einleitung:

Degenerative changes of the spine (DC), diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) and radiographic axial Spondyloarthritis (r-axSpA) may present with overlapping inflammatory and degenerative findings on imaging, which, next to the general symptom of chronic back pain might, represent a challenge for an accurate diagnosis. We aimed to evaluate the distribution of spinal imaging features in a real-life cohort of patients with chronic back pain referred to a tertiary university rheumatology center and identify those associated with DC, DISH or r-axSpA.

Methoden:

In a cross-sectional analysis of patients with chronic low back pain, demographic and disease data were collected. Imaging of the spine (thoracic or lumbar) and sacroiliac joints was performed per the clinical indication. All images were evaluated by two independent trained readers including erosions, sclerosis, squaring, osteophytes and syndesmophytes on conventional radiographs (CR) and bone marrow edema (BME) or degenerative changes on magnetic resonance imaging (MRI). The final diagnosis made by the rheumatologist at discharge was the gold standard. Data were presented descriptively and compared among the three diagnosis groups (DC, DISH and axSpA).

Ergebnisse:

Among 136 referred patients, 71 had DC, 38 DISH, and 27 r-axSpA. Mean age was 63.2±11.4 (p=0.135 among the three groups), and 86 (63.2%) were males (88.9% in axSpA, p=0.003). Patients had high levels of comorbidities: 91 (72.8%) had hypertension (higher in the DC group, 52 (82.8%), p=0.04), 37 (27.6%) had diabetes (higher in DISH, 39.5%, p=0.012) and 31 (23.3%) were current smokers (higher in axSpA, 53.8%, p<0.001). Although axSpA-related spinal changes on CR were expectedly more prevalent in the axSpA group (thoracic 14.1%, p=0.024; lumbar 93.9%, p=0.034), they were also present in DISH

(27.8% and 21.9%) and DC (7.6% and 22.6%, respectively). DC were present in the three groups in 93.0% in the thoracic and in 93.9% in the lumbar spine, without a statistically significant differences (Table). Similarly, on thoracic and lumbar spine MRI, BME was present in DISH in 33.3% and 41.7% and in DC in 20.4% and 32.7% lumbar spines, respectively.

Schlussfolgerung:

A significant overlap of inflammatory and degenerative features on spinal imaging among patients with DC, DISH or axSpA was found in this older group of patients. Particularly, r-axSpA-related spinal CR features were found in a fourth of patients with DISH, while MRI BME was found in a third of them.

Table. Thoracic and Lumbar Spinal Imaging features in a cohort of 136 patients referred for low back pain.

	DISH	DEGENERATIVE	AS	All	p-value
Total number of patients	**38**	**71**	**27**	**136**	
Thoracic Spine Xray					
Presence of SpA changes, N patients/ All patients in the group (%)	10/36 (27.8)	5/66 (7.6)	3/26 (11.5)	18/128 (14.1)	0.024
Presence of degenerative changes, N patients/ All patients in the group (%)	36/36 (100)	58/66 (87.9)	25/26 (96.1)	119/128 (93.0)	0.055
Lumbar Spine Xray					
Presence of SpA changes, N patients/ All patients in the group (%)	7/32 (21.9)	14/62 (22.6)	11/22 (50.0)	32/116 (27.6)	0.034
Presence of degenerative changes, N patients/ All patients in the group (%)	30/32 (93.8)	58/62 (93.5)	21/22 (95.5)	109/116 (93.9)	1.000

DI.10

Differenzierung zwischen Sklerodermа und Nicht-Sklerodermа Mustern in Kapillarmikroskopie: kann uns künstliche Intelligenz helfen?

Natalina Rosekie Sugiarto[1], Manuela Oettler[2], Jan-Gerd Rademacher[1], Peter Korsten[1], Viktor Korendovych[1], Marielle Heide[1], Andrea von Figura[1]

[1]Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland
[2]Rheumatologische Facharztpraxis Göttingen, Göttingen, Deutschland

---

Einleitung:

Die Nagelfalzkapillarmikroskopie (NVC) ist eine wichtige diagnostische Methode in der Rheumatologie. Pathologische Veränderungen der Kapillaren gehören zu den Klassifikationskriterien für die systemische Sklerodermie (SSc) [1]. In der klinischen Routine wird ein einfacher “fast-track” Algorithmus für die Differenzierung zwischen SSc- und Non-SSc-Mustern verwendet [2]. In unserer Studie haben wir ein Deep-learning Modell für die Differenzierung zwischen SSc- und Non-SSc-Mustern in der Kapillarmikroskopie entwickelt und geprüft, ob eine bessere Genauigkeit und Interrater-Reliabilität bei der Anwendung des Modells für die Klassifikation der Bildbefunde durch Ärzte zu erreichen ist.

Methoden:

NVC wurde mit einem 5 MP Videokapillarmikroskop (Optilia, Sollentuna, Sweden) durchgeführt. Die Bilder wurden zwei Gruppen zugeordnet: Sklerodermie- und Nicht-Sklerodermie-Muster. Anschließend wurden Bilder einem Training- und einem Test-Set zugeordnet, letzteres für die Einschätzung der Modellleistung mit einem unabhängigen Datensatz. Das Modell haben wir mit Hilfe der „Keras Deep-learning Bibliotheken“ [3] basierend auf einem 2D-gefaltenen neuronalen Netzwerk mit 5-facher Cross-Validierung trainiert (Abbildung 1). Des Weiteren haben wir eine Software entwickelt, um die Bilder aus dem Test-Set in zwei NVC-Muster durch drei unabhängige Ärzt*innen ohne und mit Unterstützung des entwickelten Deep-learning Modells im Sinne von einer „zweiten Meinung“ einzuteilen (Abbildung 2). Die Genauigkeit wurde als Prozent der richtig klassifizierten Bilder dargestellt. Die Interrater-Reabilität wurde mittels Interklassen-Korrelation (ICC) eingeschätzt.

Ergebnisse:

1176 NVC-Bilder von 80 Patienten wurden analysiert, mit jeweils 976 und 200 Bildern in Training- und Test-Set. Das trainierte Modell zeigte eine 89,44% Genauigkeit mit 95,08% Sensitivität (95%CI 92,77-96,82%), 83,81% Spezifität (95%CI 80,24-86,97%) und einer Area under the curve (AUC) von 0,9617 im Validation-Set, sowie 95% Genauigkeit, 98% Sensitivität (95%CI 92,96-99,76%), 92% Spezifität (95%CI

84,84-96,48%) und AUC von 0,9869 im Test-Set. Bei der Bewertung der NVC-Bilder durch die Ärzt*innen stieg die Genauigkeit nicht signifikant von 92,3% ohne, auf 94,7% mit Unterstützung des AI-Modells an (p= 0,3357). Es konnte eine signifikante Besserung des ICC zwischen den Ärzt*innen von 0,761 (95%CI 0,687-0,824) ohne, auf 0,894 (95%CI 0,856-0,924) mithilfe des Modells erreicht werden.

Schlussfolgerung:

Trotz einer relativ kleinen Zahl an NVC-Bildern kann unser Deep-learning Modell sehr gut zwischen Sklerodermie- und Nicht-Sklerodermie-Mustern unterscheiden. Die Klassifikation der NVC-Bilder durch Ärzt*innen mithilfe des Modells führt zu einer besseren Übereinstimmung ohne signifikanten Unterschied der Genauigkeit.

Quellenangaben:

1. Van Den Hoogen, Frank, et al. "2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative." Arthritis & Rheumatism 65.11 (2013): 2737-2747.
2. Smith, Vanessa, et al. "Fast track algorithm: how to differentiate a “scleroderma pattern” from a “non-scleroderma pattern”." Autoimmunity reviews 18.11 (2019): 102394.
3. Gulli, Antonio, and Sujit Pal. Deep learning with Keras. Packt Publishing Ltd, 2017.

Offenlegungserklärung:
Bei den Autoren liegen keine Interessenkonflikte vor.

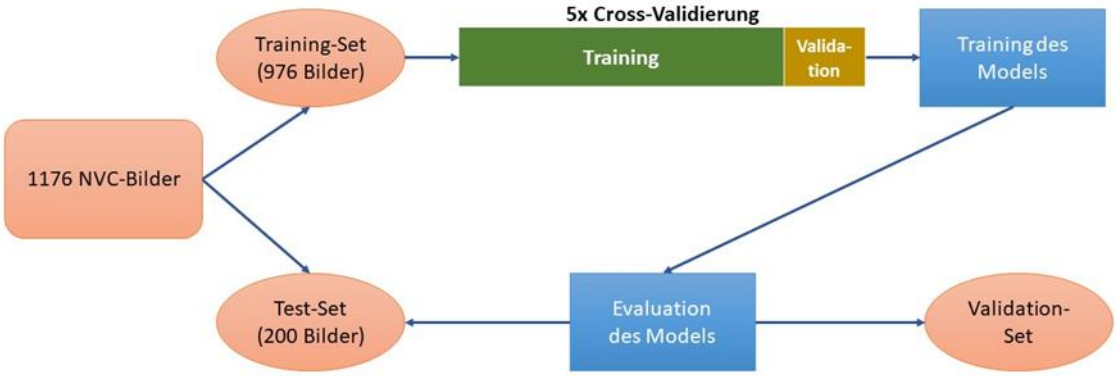


Abbildung 1. Datensatz der NVC-Bilder und Erzeugung des Deep-learning Modells

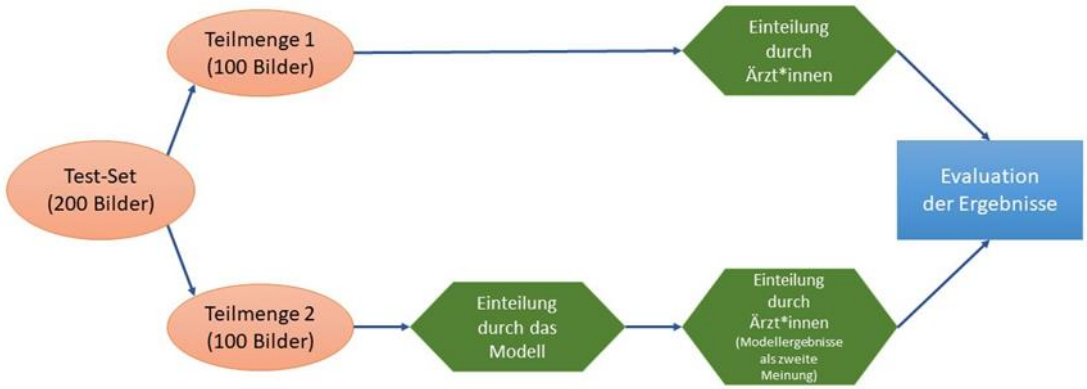


Abbildung 2: Einteilung der NVC-Bilder durch Ärzt*innen ohne und mit Unterstützung des Modells

Diagnostik & Bildgebung

DI.11

Definition spezifischer Erosionen im Röntgenbild der rheumatoiden Arthritis zur Differentialdiagnostik arthritischer Erkrankungen

Christoph Schäfer[1], Marc Fischer[1], Johanna Kinzel[2], David Bungert[2], Gernot Keyßer[1], Walter Wohlgemuth[3], Klaus Bohndorf[3]

[1]Universitätsklinikum Halle, Klinik für Innere Medizin II, Halle, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Halle, Zentrale Notaufnahme, Halle, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Halle, Klinik und Poliklinik für Radiologie, Halle, Deutschland

---

Einleitung:

Die Klassifikation einer rheumatoiden Arthritis (RA) ist nach den ACR/EULAR-Kriterien von 2010 auch allein aufgrund typischer Erosionen im Röntgenbild möglich.[1] Als spezifisch wurde von einer EULAR-Taskforce nach Analyse von Früharthritis-Kohorten das Auftreten von Erosionen in mindestens drei der vom Sharp-van-der-Heijde (SvdH)-Score erfassten Gelenken definiert.[2] Der SvdH-Score wurde allerdings zur sensitiven Erfassung der radiologischen Progression und nicht als differentialdiagnostisches Instrument entwickelt.

Methoden:

Wir definierten nach Literaturrecherche erosive Röntgenveränderungen, die wir als spezifisch für eine RA annehmen. Diese Definition wurde an Röntgenbildern von Patienten mit rheumatoider Arthritis und Gicht, Psoriasisarthritis (PsA), Spondylarthritis (SpA), systemischen Lupus erythematodes (SLE) und Chondrokalzinose auf seine Sensitivität und Spezifität für das Erfassen RA-typischer Röntgenveränderungen getestet. Parallel wurden die Röntgenbilder auf das Auftreten von Erosionen in ≥ drei Gelenken des SvdH-Scores gemäß der Definition der EULAR-Taskforce („EULAR-Muster“) untersucht.

Ergebnisse:

Als spezifisch für eine RA wurde das Auftreten mindestens einer marginalen Erosion in den Metacarpophalangealgelenken 2-5, proximalen Interphalangealgelenken 2-5, dem Proc. styloideus ulnae oder im Metatarsophalangealgelenk 5 definiert (RA-specific erosion = RASE). Von insgesamt 216 Patienten mit RA wiesen 53 Patienten eine RASE und 34 das EULAR-Muster auf. Bis auf eine Ausnahme hatten alle Patienten mit EULAR-Muster gleichzeitig eine RASE. Von insgesamt 230 Patienten mit anderen arthritischen Krankheitsbildern wiesen 29 eine RASE und 59 das EULAR-Muster auf. Gelenkerosionen waren v.a. bei der Gicht häufig (23 RASE/40 EULAR-Muster von insgesamt 90 Patienten), seltener bei PsA (6 RASE/9 EULAR von insgesamt 61 Patienten).

Ausschließlich das EULAR-Muster fand sich auch in Röntgenbildern von Patienten mit SpA (4 von 17), SLE (3 von 47) und Chondrokalzinose (3 von 15).
Damit zeigt die RASE eine höhere Sensitivität für das Erkennen einer RA als das EULAR-Muster (25 % vs. 16 %) bei gleichzeitig höherer Spezifität (87 % vs. 74 %).

Schlussfolgerung:

In der differentialdiagnostischen Einordnung arthritischer Erkrankungen ist die von uns definierte RASE dem EULAR-Muster überlegen. Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung der Gicht von der RA sind beide Röntgen-Muster nicht geeignet.

Quellenangaben:

1 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthr Rheumatism 2010; 62: 2569-2581
2 van der Heijde D, van der Helm-van Mil AH, Aletaha D, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. Ann Rheum Dis 2013;72:479-81

Diagnostik & Bildgebung

DI.12

Objective and subjective hand function reflect grade of tenosynovitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis

Birte Coppers[1 2], Sara Bayat[1 2], Elie Tino Godonou[1 2], Larissa Valor-Mendez[1 2], David Simon[1 2], Filippo Fagni[1 2], Giulia Corte[1 2], Koray Tascilar[1 2], Axel Hueber[1 3], Daniela Bohr[1 2], Verena Schönau[1 2], Michael Sticherling[4], Georg Schett[1 2], Arnd Kleyer[1 2], Anna-Maria Liphardt[1 2]

[1]Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg & Universitätsklinikum Erlangen, Department of Internal Medicine 3 - Rheumatology and Immunology, Erlangen, Deutschland
[2]Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg & Universitätsklinikum Erlangen, Deutsches Zentrum Immuntherapie, Erlangen, Deutschland
[3]Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medical University, Division of Rheumatology, Nürnberg, Deutschland
[4]Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg & Universitätsklinikum Erlangen, Dermatology, Erlangen, Deutschland

---

Einleitung:

The Disability of the Arm, Shoulder and Hand (Quick-DASH) and Michigan Hand Questionnaire (MHQ) serve as patient-reported hand function scores in rheumatic diseases, while grip strength and fine motor skill Moberg-Picking-Up Test (MPUT) are able to objectively assess hand impairment [1]. It is unclear how patient-reported and objectively assessed hand function relate with structural changes at the tissue level in psoriatic arthritis (PsA) and psoriasis (Pso). Therefore, we aimed to investigate the association of tenosynovitis and synovitis by ultrasonography greyscale (GS) and power doppler (PD) with grip strength, MPUT, and hand questionnaires in PsA and Pso.

Methoden:

PsA and Pso patients were recruited from the Rheumatology and Immunology Department, Universitätsklinikum Erlangen. After giving written informed consent patients completed the MHQ and Quick-DASH and performed an isometric grip strength test and MPUT. A bilateral ultrasonography of the flexor tendons of all fingers and metacarpophalangeal joints 2-5 and wrists was undertaken using GS and PD modes and scored according to the EULAR-OMERACT scoring system[2]. Spearman correlations were used for the association between ultrasonography scores, questionnaires and hand function by hand dominance for pooled data of all patients and repeated measure correlation was performed for the group of patients with either a positive tenosynovitis or synovitis score ≥1.

Ergebnisse:

106 patients participated in this study (table 1). MPUT correlated significantly with GS synovitis score for both hands (non-/dominant: r=0.25/0.21, p<0.05). Low negative correlations were observed between grip strength and both, GS and PD tenosynovitis score (r=- 0.22 and -0.23, p <0.05). In ultrasonography active patients, a moderate negative correlation between grip strength and GS tenosynovitis score in digit 2 (r=-0.493, p=0.044) and between GS tenosynovitis score in digit 1 with both, MHQ (r=-0.334, p=0.033) and Quick-DASH (r=-0.331, p=0.035) and in digit 4 with Quick-DASH (r=0.4, p=0.009) were detected.

Schlussfolgerung:

In patients with PsA and Pso, ultrasound-detected tendon involvement is associated with loss of grip strength and patient-reported hand function impairment, while joint involvement appears to impact fine motor skills. Future studies should focus on the potential of objective functional tests for early diagnosis of patients transitioning from Pso to PsA [3].

Quellenangaben:

1 Liphardt, A.M., et al., *Similar Impact of Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis on Objective and Subjective Parameters of Hand Function.* ACR Open Rheumatol, 2020. **2**(12): p. 734-740.
2 D'Agostino, M.A., et al., *Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system.* RMD Open, 2017. **3**(1): p. e000428.
3 Zabotti, A., et al., *Transition phase towards psoriatic arthritis: clinical and ultrasonographic characterisation of psoriatic arthralgia.* RMD Open, 2019. **5**(2): p. e001067.

Acknowledgement:

This work was partly funded by Novartis Pharma GmbH, Germany and the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) – SFB 1483 – Project-ID 442419336, EmpkinS.

Offenlegungserklärung:

Birte Coppers: None declared, Sara Bayat: None declared, Elie Tino Godonou: None declared, Larissa Valor-Mendez: None declared, David Simon: None declared, Filippo Fagni: None declared, Giulia Corte: None declared, Koray Tascilar: None declared, Axel Hueber: None declared, Daniela Bohr: None declared, Verena Schönau: None declared, Michael Sticherling: None declared, Georg Schett: None declared, Arnd Kleyer: None declared, Anna-Maria Liphardt Grant/research support from: Novartis Pharma GmbH, Germany

Table 1: Participants characteristics, clinical scores, functional tests and ultrasound scores by disease group.

Parameters	***Group***	
	Psoriatic Arthritis	**Psoriasis**
N	**40**	**66**
Characteristics, Mean (SD)		
Age, years	47.5 (12.3)	43.6 (14.1)
Sex, woman/man	15/25	26/40
BMI, kg/m^2	30.9 (6.2)	28.5 (6.0)
Clinical Scores, Mean (SD)		
Disease duration, years	17.2 (14.8)	11.9 (13.5)
Joint count tender/swollen 68/66	3.4 (5.1) / 0.4(1)	0.5 (0.9) / 0.2(1.3)
Visual Analogue Scale Global (0-100)	43.7 (30.6)	25.0 (23.6)
Visual Analogue Scale Pain (0-100)	38.2 (27.1)	22.1 (24.2)
Patient-reported-outcome-measures, Mean (SD)		
Disability of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire (Quick-DASH) (0-100 units)	26.0 (22.2)	14.4 (15.2)
Michigan Hand Questionnaire (MHQ) Total Score (0-100 units)	75.4 (17.7)	81.1 (15.9)
Michigan Hand Questionnaire (MHQ), Activities of Daily Living (0-100 units)	89.2 (16.1)	94.5 (12.7)
Functional tests dominant hand, Mean (SD)		
grip strength (lbs)	84.3 (32.9)	98.1 (33.2)
MPUT (sec)	13.3 (3.2)	10.9 (2.6)
Ultrasound Sum Scores, Mean (SD)		
Greyscale Synovitis (0-15 units)	1.1 (1.8)	0.3 (0.8)
Power-Doppler Synovitis (0-15 units)	0.2 (0.6)	0.0 (0.2)
Greyscale Tenosynovitis (0-15 units)	0.7 (1.4)	0.4 (1.3)
Power-Doppler Tenosynovitis (0-15 units)	0.7 (1.9)	0.0 (0.1)
Ultrasound Scores, active (score≥1)/non-active		
Greyscale Synovitis	20/20	13/53
Power-Doppler Synovitis	7/33	1/65
Greyscale Tenosynovitis	14/26	7/59
Power-Doppler Tenosynovitis	11/29	1/65

Diagnostik & Bildgebung

DI.13

Neuer diagnostischer Algorithmus der optisch-spektralen Transmissionsbildgebung (HandScan) zur Erfassung aller Fingergelenke: Erste Daten bei PatientInnen mit Psoriasis Arthritis.

Konstantinos Triantafyllias[1 2], Stefanie Liverakos[2], Andreas Schwarting[1 2]

[1]Rheumazentrum, Rheinland-Pfalz, Rheumatologie, Bad Kreuznach, Deutschland
[2]Johannes Gutenberg University Medical Center , Mainz, Deutschland

---

Einleitung:

Die optisch-spektrale Transmissionsbildgebung (OST) stellt ein modernes diagnostisches Verfahren dar, das die Möglichkeit bietet, nicht-invasiv, schnell und Untersucher-unabhängig entzündliche Gelenkveränderungen der Hände zu quantifizieren. Bislang publizierte Studien über OST untersuchten PatientInnen mit einer rheumatoiden Arthritis (1-3), da der HandScan-Algorithmus nur für die Messungen der Metakarpo- (MCP), Proximal-interphalangeal- (PIP) und Handgelenke validiert war. Rheumatologische Erkrankungsbilder, die die Distal-interphalangealgelenke (DIP) befallen können, wurden hingegen nicht hinreichend erforscht.
Ziel der prospektiven Studie war es, die diagnostische Wertigkeit von OST bei PatientInnen mit Psoriasis Arthritis (PsA) anhand eines neu entwickelten diagnostischen Algorithmus, welcher sämtlicher Fingergelenke einschließt, erstmalig zu evaluieren.

Methoden:

Einbezogen in die Studie wurden PsA-PatientInnen (CASPAR-Klassifikation) und gesunde KontrollprobandInnen. Die Evaluierung der PatientInnen fand klinisch [Anzahl der schmerzhaften/geschwollenen Gelenke; visuelle Analogskala (VAS); Disease-Activity-Score 28 (DAS28)], laborchemisch (Entzündungswerte) und mittels OST statt. Eine Subgruppe erhielt darüber hinaus eine Arthrosonographie [Power Doppler (PD) & Grey Scale (GS) Ultraschall (US)-Scores]. Die diagnostische Performance von OST wurde durch Receiver-Operating-Characteristics (ROCs) ermittelt und die Beziehungen zwischen OST und den erhobenen Aktivitätsparametern via Korrelationsanalysen evaluiert.

Ergebnisse:

Jeweils *2200* Gelenke wurden von PsA PatientInnen [*n=100*; 66%♀; *55 Jahre (48-62, IQR*)] und von KontrollprobandInnen [*n=100; 80%♀; 49 Jahre (33,5-56, IQR)]* mittels OST untersucht. PsA PatientInnen wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant höhere OST-Werte [*16,85*

(*14,18-19,19 IQR*) vs. *10,77* (*8,10-14,30* IQR); *p<0,001*] auf. Der Unterschied blieb auch nach Adjustierung für Störfaktoren statistisch signifikant (p_{adj}*<0,001*).
Beim Algorithmus mit zusätzlicher DIPs-Evaluierung ergab sich ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied beider Gruppen (*p<0,001)*. Der Algorithmus wies zudem während der durchgeführten ROC´s eine ausgezeichnete diagnostische Leistung bei einer Area under the curve (AUC) von *0,849; 95%CI* (*0,794 – 0,903*) auf (*Abb. 1*).
In der PsA-Gruppe wurden signifikante Korrelationen von OST mit PDUS (*rho=0,635*; *p=0,006*) und GSUS (*rho=0,521*; *p=0,038*) erfasst. OST korrelierte außerdem mit DAS28, CRP und dem VAS-Score (alles; *p<0,05*).

Schlussfolgerung:

Erstmalig wurde gezeigt, dass HandScan anhand des neuen Algorithmus eine exzellente Leistung in der Differenzierung zwischen PsA und Kontrollprobanden ergibt (*Abb. 1 und 2*). OST korrelierte dabei signifikant mit beiden PsA-sonographischen und weiteren klinischen Aktivitätsparametern. Unseres Wissens, ist dies die erste PsA-Kohorte, die beschrieben wurde. Zur Verifizierung sind weitere Studien notwendig.

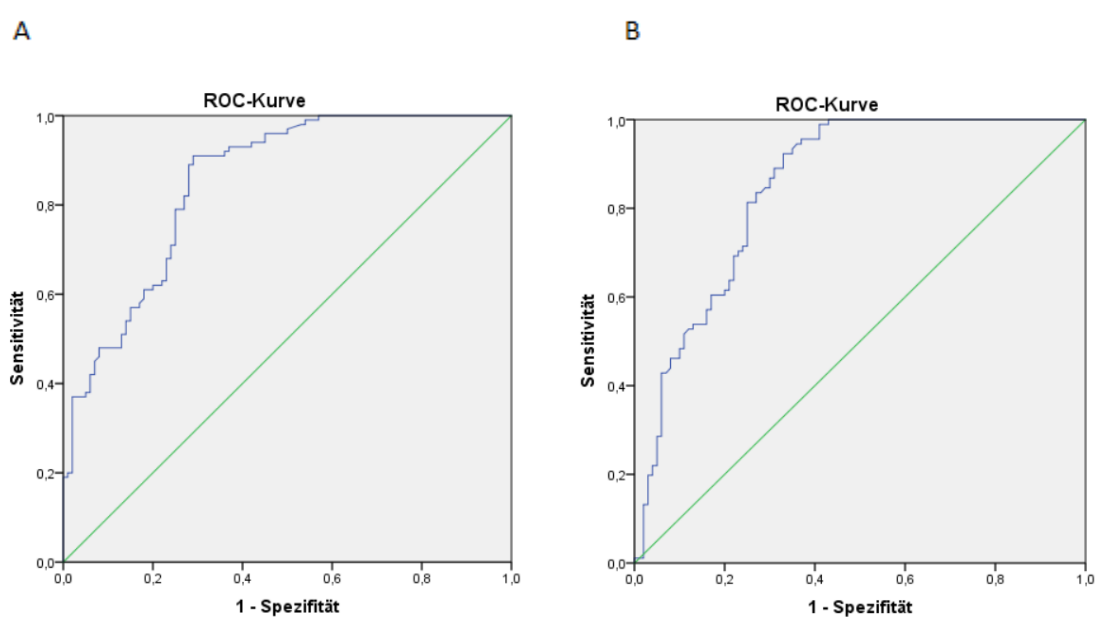


Abbildung 1. Receiver operating characteristics (Patienten vs. Kontrollprobanden)

A. ohne DIP-Gelenke **B.** mit DIP-Gelenken.

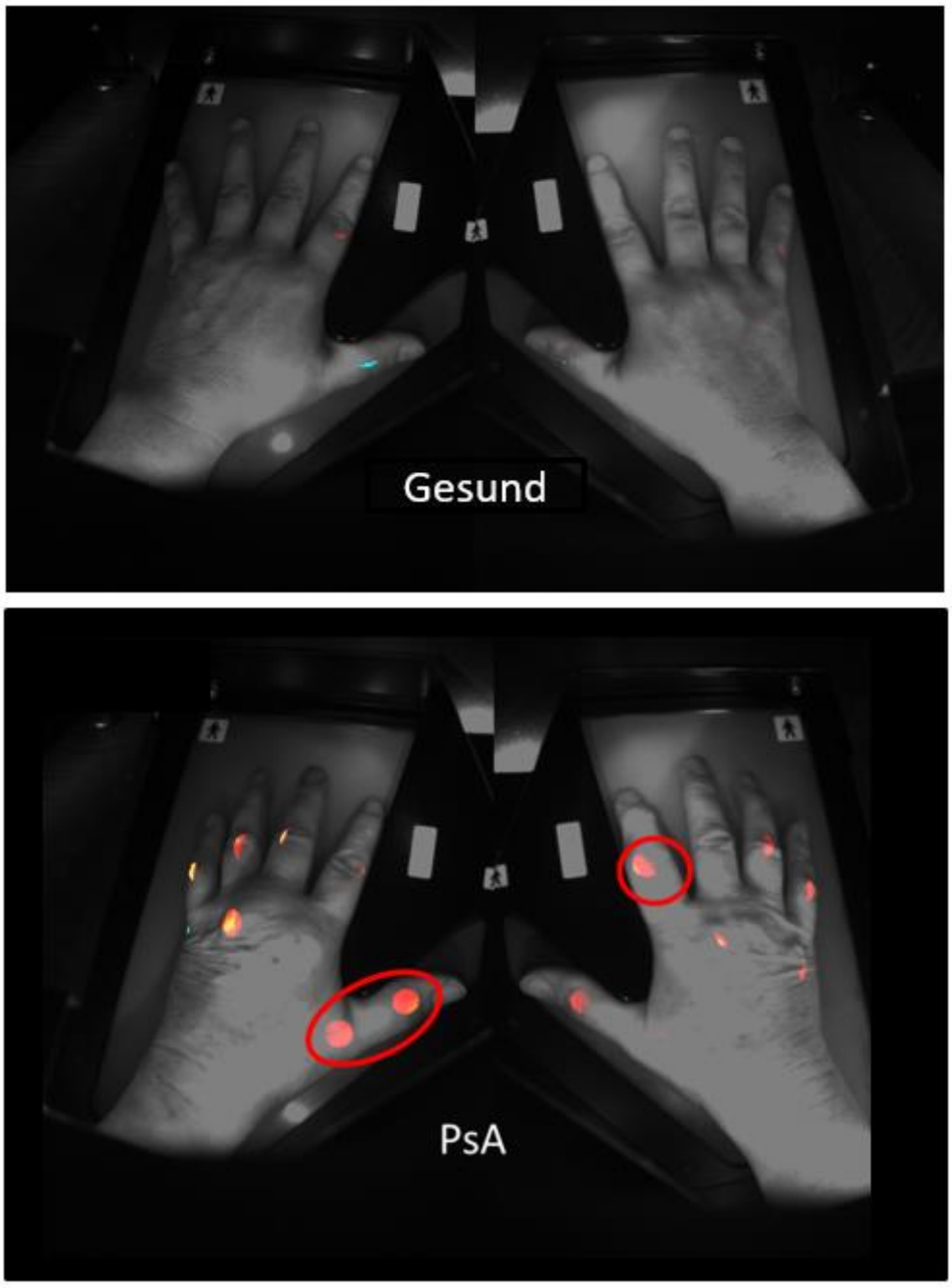


Abbildung 2. ***HandScan-Untersuchungen bei 1. gesunder Person (OST: 8,4) 2. Patientin mit aktiver Psoriasis-Arthritis (OST 13,4).***

Quellenangaben:

1. Triantafyllias K, et al. J Rheumatol. 2020;47(9):1314-1322

2. Verhoeven MMA, et al. Arthritis Care Res. 2022;74(9):1493-1499

3. Van Onna M, et al. Ann Rheum Dis. 2016;75(3):511-8

DI.14

Unterscheidung zwischen Fingerpolyarthrose und Psoriasis-Arthritis mittels Indocyaningrün-basierter fluoreszenzoptischer Bildgebung

Benedict Drude[1], Øystein Maugesten[2], Stephanie Werner[3], Jörn Berger[4], Jens Klotsche[5], Gerd-Rüdiger Burmester[1], Ida Kristin Haugen[2], Sarah Ohrndorf[1]

[1]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Med. Klinik mit SP Rheumatologie und Klin. Immunologie, Berlin, Deutschland
[2]Diakonhjemmet Hospital, Center for Treatment of Rheumatic and Musculoskeletal Diseases (REMEDY), Oslo, Norway
[3]RHIO Düsseldorf Rheumatologische Gemeinschaftspraxis am K21, Düsseldorf, Deutschland
[4]Xiralite GmbH, Berlin, Deutschland
[5]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ), ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

Die Indocyaningrün-basierte fluoreszenzoptische Bildgebung (FOI) visualisiert eine pathologische Mikrozirkulation infolge inflammatorischer Aktivität in den Händen [1,2]. Im rheumatologischen Alltag kann es eine klinische Herausforderung sein, die Fingerpolyarthrose (OA) von der Psoriasis-Arthritis (PsA) zu unterscheiden. Ziel dieser Analyse ist es, beide Gelenkerkrankungen (OA *vs.* PsA) in der FOI anhand unterschiedlicher gelenkbezogener Signalaktivität sowie spezifischer morphologischer Muster voneinander zu unterscheiden.

Methoden:

Für den ‚FOI Activity Score' (FOIAS) ist im Vorfeld die Inter- und Intrareader Reliabilität ermittelt worden [3]. Zuvor wurde ein Referenzatlas mit FOI-Bildbeispielen für gelenkbezogene Signalaktivität und morphologische Muster erstellt [3]. FOI-Bildsequenzen mit gesicherter Diagnose einer OA (n=47) sowie PsA (n=54) wurden zufällig gemischt, ein zur Diagnose verblindeter Untersucher (BD) wertete die Bildsequenzen anhand des FOIAS sowie morphologischer Muster ('Streifige Signale'[2], 'Grüner/Blauer Nagel'[4], 'Werner Zeichen'[1,5] und 'Bischoffs-Stab'[3]) aus. 16 Gelenke (Handgelenk, Daumensattelgelenk, MCP1-5, (P)IP1-5, DIP2-5) wurden an jeder Hand anhand von 5 Zeitpunkten in der FOI-Bildsequenz (Summationsbild PrimaVista Mode (PVM), Phase 1, Phase 2 ('first' und 'middle') sowie Phase 3) untersucht. Gelenkbezogene Signalaktivität wurde mittels FOIAS auf einer semiquantitativen Skala (0-3) bewertet. Der Untersucher teilte jede Bildsequenz anhand der Gelenksignale und morphologischen Muster der jeweiligen Diagnose OA oder PsA zu. Die Übereinstimmung in Bezug auf die tatsächliche Diagnose wurde durch Bestimmung von Cohen's kappa (κ) untersucht, Mittelwerte der Signalaktivität verschiedener Gelenkgruppen anhand von T-Tests für

unabhängige Stichproben verglichen. Die Verteilung der morphologischen Muster wurde mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test beurteilt.

Ergebnisse:

78,2% der Fälle (79/101) wurden durch Auswertung der FOI-Sequenzen korrekt diagnostiziert, es konnte eine moderate diagnostische Übereinstimmung nachgewiesen werden (κ=0,57, p<0,001). Für PIP2-5 zeigten die OA-Fälle signifikant höhere Mittelwerte in den gelenkbezogenen Signalen insgesamt (39,0 für OA vs. 20,0 für PsA, p<0,001) sowie für jeden der 5 Betrachtungszeitpunkte in der FOI-Sequenz. Die OA-Kohorte zeigte auch in DIP2-5 signifikant höhere Mittelwerte der Gelenk-Signalaktivität insgesamt (16,5 für OA vs 8,4 für PsA, p<0,001) sowie phasenweise in PVM, Phase 2 'first' und 'middle'. Für andere Gelenkgruppen präsentierten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen OA und PsA. Hinsichtlich morphologischer Muster konnte das 'Werner Zeichen' bei den Fällen mit PsA signifikant häufiger nachgewiesen werden (55,6% für PsA vs. 21,3% für OA, p<0,001).

Schlussfolgerung:

Die FOI kann anhand unterschiedlicher gelenkbezogener Signalaktivität sowie des morphologischen Kriteriums 'Werner Zeichen' die beiden Diagnosen OA *vs.* PsA gut voneinander unterscheiden und stellt damit ein Diagnose-unterstützendes Verfahren im rheumatologischen Alltag dar.

Quellenangaben:

1 Werner SG, Langer HE, Ohrndorf S, et al. Ann Rheum Dis. 2012 Apr;71(4):504-510
2 Glimm AM, Werner SG, Burmester GR, et al. Ann Rheum Dis. 2016 Mar;75(3):566-570
3 Drude B, Maugesten Ø, Werner SG, et al. Ann Rheum Dis. 2021;80:983
4 Wiemann O, Werner SG, Langer HE, et al. J Dtsch Dermatol Ges. 2019 Feb;17(2):138-148
5 Zeidler H 2019. Fluoreszenzoptische Bildgebung. In: Zeidler H, Michel BA. Differenzialdiagnose rheumatischer Erkrankungen 5. Aufl. Springer, Heidelberg, S. 88-89

Offenlegungserklärung:

Keine Interessenskonflikte.

DI.15

Spezifische Merkmale in der fluoreszenzoptischen Bildgebung für die Differentialdiagnostik rheumatischer Erkrankungen mit Befall der Hände

Gerd-Rüdiger Burmester[1], Sarah Ohrndorf[1], Egbert Gedat[2], Paula Hoff[1], Vieri Failli[2], Jörn Berger[2], Gabriela Schmittat[1], Andreas Briel[2], Nele Stumper[1]

[1]Charité Campus Mitte, Med. Klinik mit SP Rheumatologie und Klin. Immunologie, Berlin, Deutschland
[2]Xiralite GmbH, Berlin, Deutschland

Einleitung:

Eine korrekte und schnelle Diagnose rheumatischer Erkrankungen mit Befall der Hände ist für die weitere Behandlung von entscheidender Bedeutung. Wie in früheren Studien beschrieben, zeigen verschiedene rheumatische Erkrankungen charakteristische Muster und Merkmale in der fluoreszenzoptischen Bildgebung (FOI) [1, 2].

Wir testeten klar definierte, typische Bildmerkmale in der FOI auf ihre Fähigkeit, verschiedene rheumatische Gelenkerkrankungen wie Rheumatoide Arthritis (RA), Fingerpolyarthrose bzw. Osteoarthrose (OA), Psoriasis Arthritis (PsA) und Kollagenosen (CTD), wie systemische Sklerose (SSc) und systemischer Lupus erythematodes (SLE), voneinander zu unterscheiden, mit dem Ziel, spezifische Merkmale für die Differentialdiagnostik zu identifizieren.

Methoden:

FOI-Bilder von Patienten mit RA, OA, PsA und CTD wurden von zwei für die Diagnose verblindeten Readern (NS; JB) unter Verwendung des PrimaVista-Modus (PVM) und des 5-Phasen-Modells auf prädefinierte Bildmerkmale anhand eines Atlas untersucht. Im 5-Phasen-Modell wurde der gesamte Zeitverlauf der FOI in jeder Hand mit Hilfe eines Berechnungsalgorithmus in 5 Phasen unterteilt: die Phasen 1 und 2 beschreiben die Anflutung (Beginn bis 15% und 15%-90% bei steigender Flanke), Phase 3 ist die Peak-Phase und die Phasen 4 und 5 umfassen die Abflutung (90%-36,8% und 36,8% bis Ende bei fallender Flanke). Sechsundzwanzig verschiedene Merkmale wurden definiert, z.B. signalverstärkter Unterarm (Y), breite Signalverstärkung entlang des Fingers (B), wolkiges Signal in der Hand (W), sekundäres Raynaud-Syndrom (R) und unterperfundierte Nagelbettregion (U) (siehe **Abbildung**). Die Häufigkeit der Merkmale bei jedem Patienten und in jeder Phase (PVM, 5-Phasen) wurde gezählt und statistisch ausgewertet.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 374 Patienten (115 mit RA; Durchschnittsalter 54,4; SD 12,6; Median 54,5), OA (89; 62,1; 7,4; 63,2), PsA (59; 50,0; 11,4; 49,2) und CTD (111; 52,2; 14,9; 54,5) in die Merkmalsauswertung einbezogen. Die statistischen Ergebnisse (x2, diagnostische Odds Ratio DOR,

Sensitivität TPR, Spezifität TNR, positiv prädiktiver Wert PPV, negativ prädiktiver Wert NPV) sind in der **Tabelle** aufgeführt. Die CTD lassen sich am besten von RA, OA und PsA anhand des Merkmals Y unterscheiden, das in allen Phasen eine hohe Sensitivität aufweist. Der Vergleich von CTD mit RA beim Merkmal Y ergibt ein ähnliches Ergebnis wie bei PsA. Die anderen Merkmale B, W, R und U zeigen phasenabhängig eine hohe Spezifität für CTD. Andere signifikante Bildmerkmale aus dem Atlas ergeben eine hohe Spezifität (70 %-98 %) bei geringer Sensitivität (12 %-52 %) (Daten nicht aufgeführt).

Schlussfolgerung:

Diese Arbeit zeigt, dass die FOI-Merkmalsanalyse Potenzial in der Differenzialdiagnostik bei rheumatischen Erkrankungen mit Befall der Hände hat. Das Merkmal Y ist in der Lage, CTD (hier hauptsächlich SLE/SSc) von RA, OA und PsA zu unterscheiden, während die Merkmale B, W, R und U die CTD von RA, OA und PsA abgrenzen können. In Zukunft könnte die FOI daher eine wichtige Rolle in der Früharthritissprechstunde spielen.

Quellenangaben:

1. Gedat E et al. *Features Found in Indocyanine Green-Based Fluorescence Optical Imaging of Inflammatory Diseases of the Hands*, Diagnostics (Basel, Switzerland), 12(8), 2022.

2. Ohrndorf S et al., *Fluorescence optical imaging: ready for prime time?*, RMD Open, 7(2), 2021.

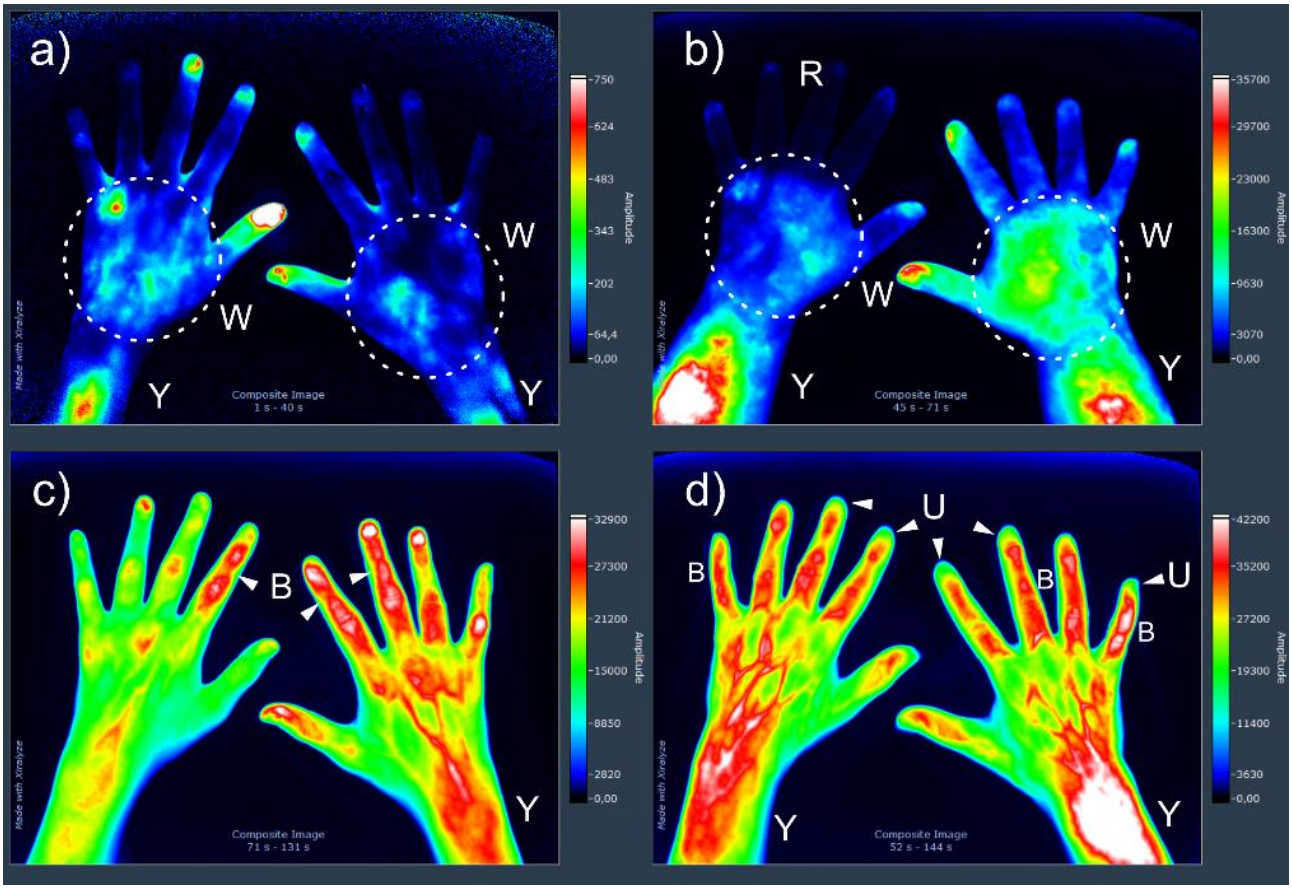


Abbildung: Beispiele für FOI-Muster und -Merkmale: a) wolkiges Muster in der Hand (W) in Phase 1; b) sekundäres Raynaud-Syndrom (R) in Phase 2; c) breite Signalverstärkung entlang des Fingers (B) in

Phase 3; d) unterperfundiertes Nagelbett (U) in Phase 4 und verstärkter Unterarm (Y) in allen Teilbildern.

CTD vs.	Feature	Phase	χ^2	DOR	TPR	TNR	PPV	NPV
OA	**Y**	1	45	4.1	65%	69%	72%	61%
		2	51	4.6	60%	75%	75%	61%
		3	70	6.5	61%	81%	80%	62%
		PVM	72	6.4	79%	63%	73%	70%
	R	2	16	4.5	18%	95%	83%	48%
	U	4	15	3.6	19%	94%	80%	48%
	W	1	19	3.0	35%	85%	74%	51%
PsA	**Y**	1	14	2.4	65%	57%	74%	46%
		2	11	2.1	60%	58%	73%	44%
		3	16	2.5	61%	62%	75%	45%
		PVM	5.9	1.9	79%	33%	69%	45%
	B	3	28	10	27%	97%	94%	41%
	W	1	17	3.4	35%	86%	83%	41%
RA	**W**	1	32	3.8	35%	88%	73%	59%
	B	3	29	4.4	27%	92%	77%	57%

Tabelle: Statistische Daten für die Merkmale Y, B, W, R und U beim Vergleich von Bindegewebserkrankungen (CTD) mit rheumatoider Arthritis (RA), Osteoarthritis (OA) und Psoriasis-Arthritis (PsA);

Diagnostische Odds Ratio, DOR; Sensitivität TPR; Spezifität TNR; positiver prädiktiver Wert PPV; negativer prädiktiver Wert NPV.

Offenlegungserklärung:

Nele Stumper: keine Interessenkonflikte, Jörn Berger: Mitarbeiter von Xiralite GmbH, Vieri Failli: Mitarbeiter von Xiralite GmbH, Egbert Gedat: Mitarbeiter von Xiralite GmbH, Paula Hoff: keine Interessenkonflikte, Gabriela Schmittat: keine Interessenkonflikte, Andreas Briel: Gesellschafter bei Xiralite GmbH, Mitarbeiter von Xiralite GmbH, Gerd Rüdiger Burmester: keine Interessenkonflikte, Sarah Ohrndorf: keine Interessenkonflikte.

Diagnostik & Bildgebung

DI.16

Nachweis krankheitsspezifischer Antikörper bei Ausschluss einer entzündlich-rheumatologischen Systemerkrankung - Vorbote einer Erkrankung oder unspezifische Erhöhung?

Peter Oelzner[1], Gunter Wolf[1], Alexander Pfeil[1], Lucas Wolff[1], Tobias Hoffmann[1]

[1]Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, Deutschland

---

Einleitung:

Entzündlich rheumatische Erkrankungen (ERE) sind durch den Nachweis spezifischer Antikörper gekennzeichnet. Des Weiteren können Antikörper auch ohne die Manifestation einer entzündlich rheumatischen Erkrankung auftreten. Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation, ob der Nachweis spezifischer Antikörper bei PatientInnen mit dem klinischen Ausschluss einer ERE einen prädiktiven Wert für die spätere Entwicklung einer ERE hat.

Methoden:

Die Studie schließt 3793 PatientInnen ein, welche bezüglich einer ERE erstmalig rheumatologisch evaluiert wurden. Alle Patienten bei denen eine ERE ausgeschlossen wurde und ein positiver spezifischer Antikörperbefund vorlag, wurden mittels einer prospektiven Befragung hinsichtlich der zwischenzeitlichen Diagnosestellung einer ERE kontaktiert. Der mittlere Zeitabstand zwischen der Erstvorstellung und der Befragung betrug 44.3±15.6 Monate.

Ergebnisse:

1534 von 3793 PatientInnen (40.4%) wurde eine ERE erstmalig diagnostiziert. Bei 59.6% (2259/3793) PatientInnen wurde eine ERE ausgeschlossen. 66.3% (1497/2259) PatientInnen mit Ausschluss einer ERE zeigten einen Antikörperbefund. Am häufigsten wurde ein erhöhter Titer der Antinukleären Antikörper (94.3%; 1412/1497) nachgewiesen. Als weitere Befunde sind Autoantikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) mit 8.8% (132/1497), Antiphospholipid-Antikörper mit 6.2% (93/1497), Rheumafaktoren mit 10.7% (160/1497) Anti-Citrullinierte Protein-Antikörper 6.1% (92/1497), Antikörper gegen Doppelstrang-DNS mit 5.2% (78/1497), Antikörper gegen Ro60 mit 2.9% (43/1497) und La mit 1.3% (19/1497) zu nennen. Im Verlauf wurde bei 20.7% der PatientInnen die Diagnose einer ERE gestellt. In der binären logistischen Regressionsanalyse zeigte kein Antikörper eine signifikante Assoziation zum späteren Auftreten einer ERE nach dem initialen Ausschluss einer ERE.

Schlussfolgerung:

Anhand der Studie kann gezeigt werden, dass bei zwei Drittel der PatientInnen mit dem klinischen Ausschluss einer entzündlich rheumatischen Erkrankung ein formal pathologischer Antikörperbefund vorliegt. Hierbei ist das Vorhandensein spezifischer Antikörper nicht prädiktiv für das zukünftige Auftreten einer ERE, wobei im Rahmen der erstmaligen Vorstellung eine detaillierte Diagnostik hinsichtlich möglicher klinischer Krankheitsmanifestationen erfolgen sollte.

Offenlegungserklärung:

n/a.

DI.17

MRT-gestützte Detektion früher pulmonaler Veränderungen bei A-ILD (autoimmune intersitial lung disease) – eine prospektive Fallserie von 10 Patient:innen

Michael Schmidt[1], Christoph Mönninghoff[2], Finn Marcus Gellrich[1], Ramona Muecke[2], Ryszard Turkiewicz[3], Jan Borggrefe[2], Gunter Aßmann[1 4]

[1]Johannes Wesling Klinikum Minden, Ruhr Universität Bochum, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Minden, Deutschland
[2]Johannes Wesling Klinikum Minden, Ruhr Universität Bochum, Minden, Universitätsinstitut für Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin, Minden, Deutschland
[3]Johannes Wesling Klinikum Minden, Ruhr Universität Bochum, Minden, Klinik für Pneumologie, Minden, Deutschland
[4]Universität des Saarlandes, Jose Carreras Center für Immungenetik, Homburg, Deutschland

---

Einleitung:

Die Prognose immunologischer Systemerkrankungen wird wesentlich von pulmonaler Beteiligung im Sinne einer *autoimmune interstitial lung disease* (A-ILD) mitbestimmt. Frühe Erkennung und zuverlässige Verlaufsbeurteilung tragen zentral zur Prognoseverbesserung bei. Goldstandard der bildgebenden Diagnostik ist das *hochauflösende CT* der Lunge (HRCT). Unsere Fallserie hatte das Ziel, Alveolitis und frühe Noduli / Fibrose (alveoläre und interstitielle pulmonale Veränderung) im Niederfeld-MRT der Lunge im Vergleich zum parallel erfolgten HRCT zu untersuchen.

Methoden:

Prospektive vergleichende Pilotstudie der morphologischen ILD-Charakteristika von 10 Patient:innen mittels neuartiger 3D ultrashort-echo-time (UTE) MR-Sequenz in freier Atmung im 0,55 Tesla Niederfeld-MRT (Magnetom Free.Max, Siemens Healthcare, Erlangen) im Vergleich zur hoch aufgelösten Photoncounting-HRCT (Siemens Naeotom, Siemens Healthcare, Erlangen) mit gesicherter Diagnose einer A-ILD verschiedener rheumatologischer Erkrankungen (Tab.1) [1,2]. Schriftliches Einverständnis der Studienteilnehmenden gemäß Ethikvotum (RUB-Ethikkommission OWL Az 2021-880) lag vor. Die Detektion der MRT-spezifischen Veränderungen im Abgleich mit dem HRCT erfolgte beschreibend und ohne digital-gestützte Quantifizierung.

Ergebnisse:

Im Vergleich zum zeitgleich (Tag 0 bis +8) erfolgten HRCT der Lunge fielen im Niederfeld-MRT deutlich ausgeprägter imponierend alveoläre Muster als Ausdruck der akuten Inflammation und gravierender Lungenbeteiligung auf mit der Folge der Therapieeskalation in 2 Fällen (Abb. 1). In 3 Fällen zeigte sich

im HRCT eine pleuranahe Fibrosierung bds. diskreter Ausprägung, die im MRT keinen pathologischen Befund auswies. In allen Fällen war im MRT eine Mustererkennung beschreibend nach Lokalisation der Fibrose und Alveolitis möglich, eine Zuordnung der MRT-Muster hinsichtlich der immunologischen Erkrankungs-Entität war in unserer Gruppe hingegen nicht möglich.

Pat. No.	**f / m**	**Alter**	**Diagnose / Autoimmun-feature**	**MRT**	**PCCT**	**Latenz CT/MRT**
1.	F	57	**RA; CCP-AK DR4 Anti-PM75**	**23.01.2023: dtl. Alveolitis**	**18.01.2023: initiale Fibrose**	5d
2.	F	38	ASyS; Anti-Jo1; Anti Mi2a-AK	26.01.2023: retikulär ILD, Milchglas	23.01.2023: retikulär ILD; Milchglas	3d
3.	M	65	RA; CCP-AK	31.01.2023: Emphysem / Bullae; Noduli	26.01.2023: Emphysem, Bullae; Noduli	5d
4.	M	58	SSc; **Stammzell-Tx 11/2022**	09.02.2023: alveoläres Muster	06.02.2023: UIP-ILD; Milchglas	3d
5.	M	64	Sjögren; SSA-AK / SSB-AK	27.02.2023: narbig-fibrot. Muster	20.02.2023: NSIP-ILD idem zu 10/22	7d
6.	F	65	ASyS; Anti-Jo1; Anti-NXP2; Anti-Mi2a	24.02.2023: leicht Milchglas, retikul. Muster	23.02.2023: Michlglas; Fibrose konst. 10/22	1d
7.	M	85	PM / Mischkollagenose; Anti-Ku86	03.03.2023: Fibrose (T2-Sequ u. PD-Sg.:+)	01.03.2023: Fibrose (NSIP)	2d
8.	F	72	RA; CCP-AK	09.03.2023: Kl. Noduli	06.03.2023: UPI-ILD DD EAA	3d
9.	M	80	RA; CCP-AK	14.03.2023: ILD	14.03.2023: UIP-Muster	0d
10.	F	72	CREST / SSc; Zentromer-AK; Anti-Ro52	22.03.2023: alveoläres Muster OL;	14.03.2023: UIP-Muster, peribr. Milchglas	8d

Tabelle 1: Patientencharakteristika mit AILD und MRT/HRCT der Lunge

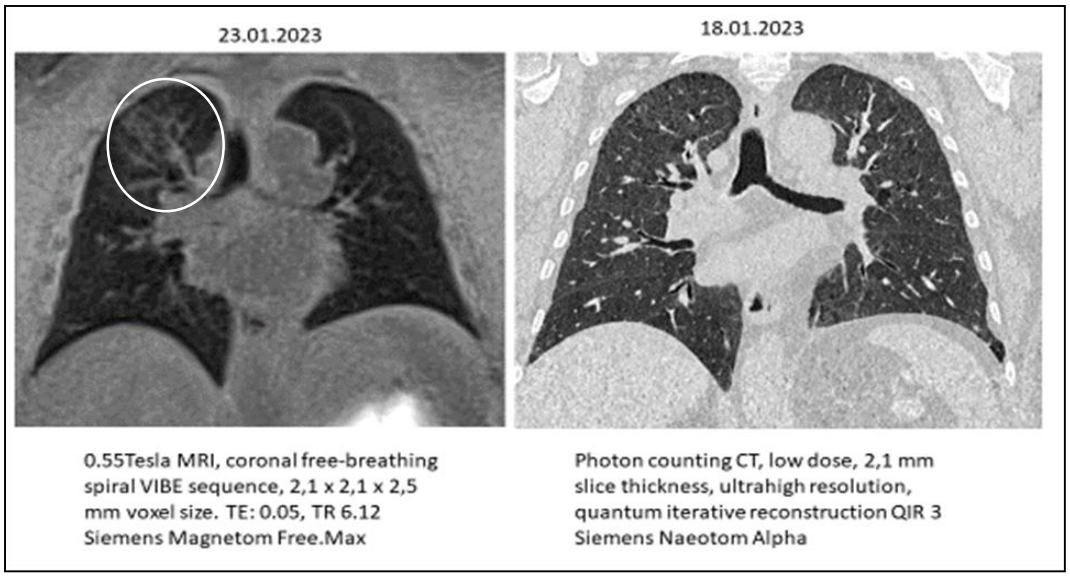


Abbildung 1: Patient 1 (Tab.1) mit Nachweis interstitieller Lungenparenchymveränderungen (weißes Oval, linkes Bild) im rechten Oberlappen in der 0.55T MRT ohne Korrelat im Photoncounting HRCT der Lunge (rechtes Bild)

Schlussfolgerung:

Im Rahmen einer Fallserie mit 10 Patient:innen mit A-ILD waren im MRT – im Vergleich zum HRCT – deutliche Signale hinsichtlich früherer bzw. sensitiverer Erkennung alveolär-entzündlicher Veränderungen auszumachen, während interstitiell-fibrotische Veränderungen im MRT im Vergleich zum parallel erfolgten HRCT weniger ausgeprägt zur Darstellung kamen, ohne dass wir digital-quantifizierende Verfahren bislang anwenden konnten.
Mit dem Ziel einer besseren Therapiesteuerung soll jetzt in unserer Klinik in einer größeren Kohorte unter Anwendung spezieller digitalisierter metrischer Verfahren untersucht werden, inwieweit *frühe* interstitiell-fibrotische und alveolitische Veränderungen sicher detektiert werden können.

Quellenangaben:

[1] Olthof SC et al., Detection of lung lesions in breath-hold VIBE and free-breathing Spiral VIBE MRI compared to CT. Insights into Imaging. 2021; 12:175
[2] Young HM, et al. MRI and CT lung biomarkers: Towards an in vivo understanding of lung biomechanics.Clin Biomech. 2019; 66:107-122.

Offenlegungserklärung:

G. Aßmann: 2020-2023 regelmäßige Vortragstätigkeit für Pfizer, Novartis, BMS und Boehringer-Ingelheim. Die übrigen Autoren geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht
Das radiologische Universitätsinstitut des Johannes Wesling Klinikums Minden unterhält eine Forschungskooperation mit Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland.

DI.18

Head to head: Zwei DsDNA-Antikörper-Tests bei systemischem Lupus Erythematodes auf dem Prüfstand

Claus-Jürgen Bauer[1], Pantelis Karakostas[1], Nadine Weber[1], Charlotte Behning[2], Birgit Stoffel-Wagner[3], Ramona Dolscheid-Pommerich[3], Peter Brossart[1], Valentin Schäfer[1]

[1]Medizinische Klinik und Poliklinik III für Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland
[2]Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland
[3]Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

---

Einleitung:

Der Systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine seltene rheumatologische Erkrankung, die mehrere Organe betreffen kann. Erhöhte Spiegel von Doppelstrang-DNA-Antikörpern (dsDNA) im Serum gelten als krankheitsspezifischer Marker, der in bis zu 86 % aller SLE-Fälle nachgewiesen werden kann [1]. DsDNA-Antikörperspiegel korrelieren mit der Krankheitsaktivität [2] und dem Auftreten von Lupusnephritiden [3,4]. Trotz der hohen klinischen Relevanz gibt es bisher keine Standardisierung der Anti-dsDNA-Tests, respektive der Cut-off-Werte. Diese Studie vergleicht daher erstmals prospektiv zwei dsDNA-Antikörper-Assays hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität, sowie ihrer Korrelation mit weiteren klinischen Merkmalen und serologischen Parametern bei SLE-Patienten.

Methoden:

In dieser prospektiven Studie wurden alle SLE-Patienten, die sich von Januar 2020 bis Februar 2021 in rheumatologischer Behandlung des Universitätsklinikums Bonn befanden (n=41), sowie Kontrollpatienten ohne Kollagenose (n=51), welche zur Studienteilnahme einwilligten, untersucht. Es erfolgte die Bestimmung von Anti-dsDNA mittels Anti-dsDNA-NcX-Enzymimmunoassay (EUROIMMUN-Analyzer I, EUROIMMUN, Lübeck, Deutschland) und mittels Fluoreszenz-Immunoassay dsDNA ELIA (Phadia 250, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). Die dsDNA-ELIA-Wells waren mit doppelsträngigem Plasmid beschichtet, während das Antigensubstrat des Anti-dsDNA-NcX aus mit Nukleosomen komplexierter dsDNA bestand, die an die feste Phase gekoppelt war. Beide Assays waren gegen den internationalen Standard Wo/80 kalibriert.
Darüber hinaus wurden demografische Daten, weitere Laborwerte und Krankheitsaktivitätsparameter (Komplementfaktoren, C-reaktives Protein [CRP]) erfasst. Zur klinischen Beurteilung der Krankheitsaktivität wurde der SLEDAI-2K verwendet.

Ergebnisse:

Beide Tests wiesen eine hohe Spezifität auf (anti-dsDNA-NcX-ELISA: 0,90, 95 % Konfidenzintervall [0,78, 0,97], dsDNA-ELIA: 0,9659 [0,86, 1,00]), jedoch gab es deutliche Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität (anti-dsDNA-NcX-ELISA: 0,51 [0,35: 0,67], dsDNA-ELIA: 0,38 [0,22, 0,56]). Die Pearson-Korrelation zeigte eine positive Korrelation zwischen Anti-dsDNA-Titern und CRP-Spiegeln für den Anti-dsDNA-NcX-ELISA-Test bei gemeinsamer Betrachtung von SLE- und Kontrollpatienten (R=0,22; p=0,038). Eine signifikante Korrelation zwischen dsDNA-Antikörperspiegeln und Komplementspiegeln oder dem SLEDAI-2k-Score ließ sich für keines der beiden Testverfahren nachweisen.

Schlussfolgerung:

Beide dsDNA-Antikörper-Testverfahren sind zuverlässige Untersuchungsmethoden mit hoher Spezifität für die Diagnose eines SLE. Dennoch zeigte der anti-dsDNA-NcX-ELISA eine höhere Sensitivität. Die Korrelation zwischen den Ergebnissen des anti-dsDNA-NcX-ELISA und der Krankheitsaktivität (gemessen am CRP-Spiegel), gilt es in größeren Studienkohorten zu validieren.

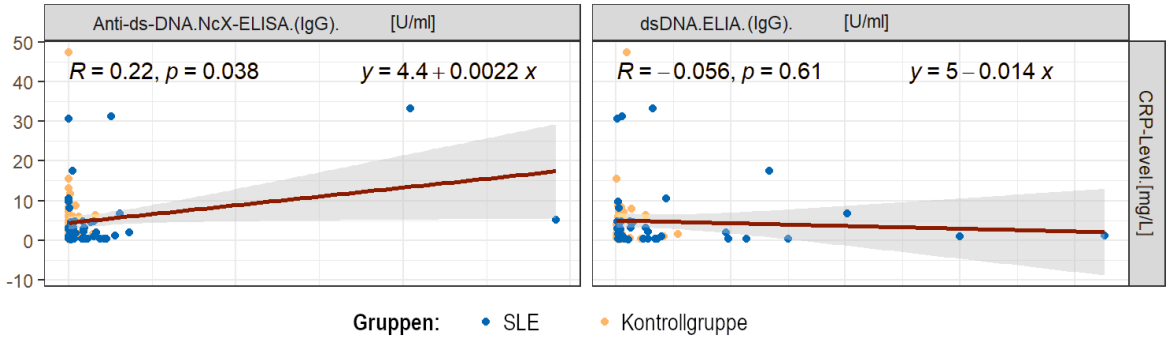
Quellenangaben:

1 Nossent J, Huysen V, Smeenk R, et al. Low avidity antibodies to dsDNA as a diagnostic tool. Annals of the rheumatic diseases 1989; 48: 748–752
2 Ter Borg E, Horst G, Hummel E, et al. Measurement of increases in anti-double-stranded dna antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 1990; 33: 634–643
3 Okamura M, Kanayama Y, Amastu K, et al. Significance of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies to double stranded and single stranded DNA in patients with lupus nephritis: correlation with severity of renal histology. Annals of the rheumatic diseases 1993; 52: 14–20
4 Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. New England Journal of Medicine 2003; 349: 1526–1533

Offenlegungserklärung:

Für dieses Abstract liegen keine Interessenskonflikte vor.

Abbildung: Diagramm der Pearson-Korrelation für beide dsDNA-Antikörper-Testmethoden
Die Pearson-Korrelation zeigt eine schwach positive Beziehung zwischen den mit dem anti-dsDNA-NcX-ELISA gemessenen Anti-dsDNA-Titern und der Höhe des C-reaktiven Proteins im Serum (linkes Diagramm), aber keine für den dsDNA-ELIA (rechtes Diagramm).



Epidemiologie & Versorgungsforschung

EV.01

Tolerability and safety of recombinant zoster vaccine in patients with inflammatory rheumatic musculoskeletal diseases - a prospective longitudinal study over 6 months.

Xenofon Baraliakos[1 2], David Kiefer[1 2], Ioana Andreica[1 2], Benjamin Wilde[3], Jürgen Braun[2], Stefania Reale[1 2], Uta Kiltz[1 2], Gianna Intini[1 2], Hilal Kavruk[1 2], Dimitra Karagkiozidou[1 2], Barbara Guminski[1 2], Andreas Kribben[3]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland
[2]Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland
[3]University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Department of Nephrology, Essen, Deutschland

---

Einleitung:

Herpes zoster (HZ) is common in the elderly with a lifetime risk of 25% (1). The primary risk factors for HZ are advanced age and immunosuppression. The objective is to describe the safety of recombinant zoster vaccine in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases (RMD).

Methoden:

Adult patients with rheumatoid arthritis (RA), axial spondyloarthritis (axSpA) and giant cell arteritis (GCA) were prospectively included. Data on demographics, vaccination, RMD diagnosis, disease activity, immunosuppressive treatments, flares, adverse events (AEs) and zoster breakthrough infections were collected at month 0, 2, 3 and 6. A flare was defined as change in ASDAS ≥ 0.9 for axSpA, change in DAS-28>1.2 for RA, or clinical signs for GCA and/or CRP ≥ 0.5 mg/dl and/or ≥30 mm. Descriptive analyses were performed.

Ergebnisse:

50 patients were included of whom 18 (36.0%) had a history of HZ (table 1). All patients received RZV at month 0, and 49 patients at month 2. Safety assessments were performed in 49, 48 and 36 patients in months 2, 3 and 6, respectively. A total of 62, 35, 11 AE in 38, 33, and 10 patients, respectively, were reported (figure 1). Localized AE (n=69 (63.9%)) were far more common than generalized AE (n=28 (25.9%)). Pain at the site of injection in 46 (42.6%) patients was the most frequent AE followed by fatigue (12 (11.0%)), redness at the injection site in (9 (8.3%)), swelling at the injection site (7 (6.4%)) and fever (5 (4.6%)). Serious AEs were reported in 6 patients (2 RA, 4 GCA). None of them with causal relation to RZV. No patient reported an AE of special interest. Out of

6, 4 and 4 flares reported by patients at month 2, 3 and 6, respectively, no one fulfilled predefined flare criteria and were rated as mild to moderate. However, 3 patients (2 GCA, 1 RA) were hospitalized due to flares. No episodes of HZ occurred.

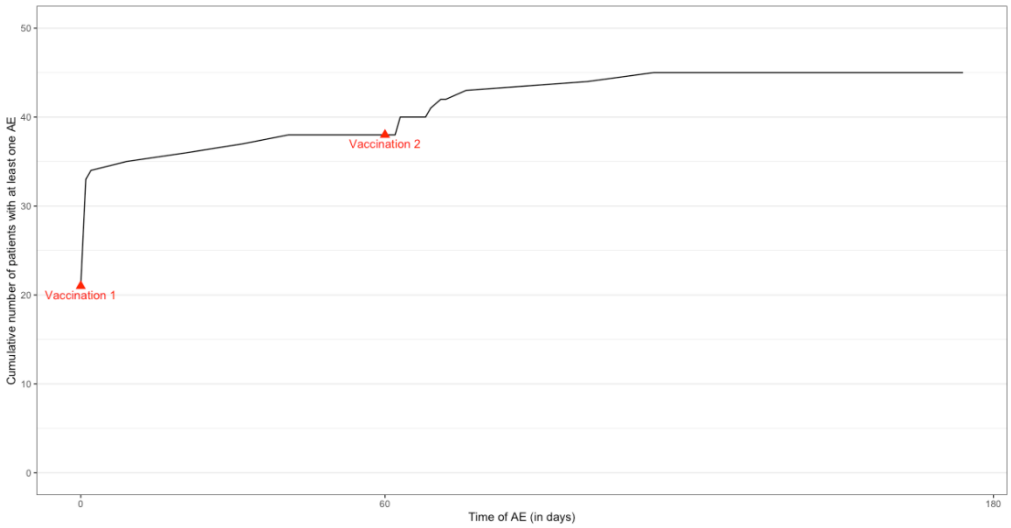
Schlussfolgerung:

The majority of patients tolerated RZV well with only a few reports of flare and serious AEs. The majority of AEs occurred within a few days after vaccination. These findings are reassuring for rheumatologists and potential vaccine recipients and support confidence in RZV safety in patients with RMD.

Tabelle 1: Patients and disease characteristics

Variable	RA (n=18)	AxSpA (n=12)	GCA (n=20)
Age	55.4 (11.6)	46.6 (9.6)	73.3 (6.8)
Sex, female (No., %)	9 (50.0)	2 (16.7)	14 (70.0)
History of zoster (No., %)	5 (27.8)	2 (16.7)	11 (55.0)
CRP, mg/dl	0.5 (0.8)	0.8 (1.2)	0.2 (0.3)
Prednisolone, mean dosage mg/dl	(n=6 (33.3%)) 3.2 (1.7)	0	(n=9 (45.0%)) 14.1 (15.6)
csDMARD(No., %)	18 (100.0)	0	8 (40.0)
bDMARD(No., %)	13 (72.2)	6 (50)	8
tsDMARD(No., %)	3 (16.7)	6 (50)	0
Physician global	0.9 (1.7)	2.3 (1.5)	0.8 (1.5)
Patient global	3.8 (2.2)	3.5 (2.1)	3.9 (2.6)
Pain	3.8 (2.28)	3.1 (2.08)	3.6 (2.6)
Disease activity	DAS-28 2.4 (1.3)	ASDAS 2.0 (1.1)	NA
Physical function	FFbH 76.6 (20.9)	BASFI 4.1 (2.0)	FFbH 71.2 (23.3)

Figure 1: Cumulative number of patients with at least one adverse event



Quellenangaben:

11 Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? Lancet Infect Dis. 2004;4(1):26–33.

Offenlegungserklärung:

The study was funded by GSK

Epidemiologie & Versorgungsforschung

EV.02

DiGAs für die Behandlung von Komorbiditäten in der rheumatologischen Versorgung: Zwischenergebnisse einer qualitativen Untersuchung der Patient:innen-Sicht

Felix Mühlensiepen[1 2], Susann May[1], Katharina Boy[1], Martin Heinze[1], Georg Schett[3], Johannes Knitza[2 3]

[1]Medizinische Hochschule Brandenburg, Zentrum für Versorgungsforschung, Rüdersdorf bei Berlin, Deutschland
[2]Université Grenoble Alpes, AGEIS, Grenoble, France
[3]Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Deutschland

---

Einleitung:

Die rheumatologische Versorgung in Deutschland ist geprägt von steigenden Patienten- und sinkenden Arztzahlen. Der daraus resultierende Terminmangel erschwert eine schnelle Diagnosestellung wie auch Frühtherapie und macht eine adäquate Behandlung von Komorbiditäten nahezu unmöglich.
Durch das Digitale-Versorgung-Gesetz stehen Patient:innen und Ärzt:innen seit 2019 digitale Therapiemöglichkeiten, sogenannte DiGAs (Digitale Gesundheitsanwendungen) zur Verfügung. In bisherigen Umfragen unter Patient:innen mit rheumatischen Grunderkrankungen konnte die große Bereitschaft zur Nutzung entsprechender Angebote gezeigt werden [1, 2]. Ob entsprechende Angebote tatsächlich von Patient:innen genutzt werden und als hilfreich eingeschätzt werden, ist jedoch aktuell noch unklar.

Ziel dieser qualitativen Studie war es, die Erfahrungen von Patient:innen in rheumatologischer Versorgung mit DiGAs zu untersuchen.

- Welche Erfahrungen haben Patient:innen mit DiGAs gemacht?
- Welche Rolle nehmen DiGAs in der individuellen Gesundheitsversorgung ein?
- Welche Potentiale und Barrieren bestehen aus Sicht der Patient:innen bei der Nutzung von DiGAs?

Methoden:

Es werden telefongestützte Leitfadeninterviews mit Patient:innen in rheumatologischer Versorgung (n≈20) durchgeführt, denen eine DiGA (Kaia / ViViRA) verordnet wurde. Die Interviews werden anhand der inhaltlich-strukturierenden Inhaltsanalyse nach Kuckartz, unterstützt von MAXQDA, ausgewertet.

Ergebnisse:

Bislang (Stand: März 2023) wurden 8 Interviews durchgeführt. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass DiGAs die rheumatologische Versorgung wertvoll ergänzen können. Interviewpartner:innen beschreiben ein Nutzungsvertrauen aufgrund der Verschreibung durch Ärzt:innen und der Kostenübernahme durch die Krankenkassen. Verbesserungspotential besteht hinsichtlich des Verschreibungsprozesses, der individuellen Nutzung, Adhärenz und Datentransparenz.

Bis zum DGRh-Kongress 2023 ist die empirische Datenerhebung abgeschlossen, sodass Zwischenanalysen aus dem finalen Datensatz präsentiert werden.

Schlussfolgerung:

Die Akzeptanz gegenüber DiGAs ist zwar unter Patient:innen mit rheumatischen Erkrankungen hoch, doch bestehen aktuell noch Barrieren beim Verschreibungsprozess und der Inbetriebnahme von DiGAs. Die Ergebnisse aus den ersten Interviews deuten zudem auf eine niedrige Adhärenz hin. Offenbar benötigen Patient:innen auch während der Nutzung weiterführende Unterstützung und initial mehr Beratung, um DiGAs nachhaltig nutzen zu können. Die finalen Ergebnisse unserer Forschung müssen aus anderen Fachrichtung bestätigt werden.

Quellenangaben:

1 Kernder, A., et al. (2021). Digital rheumatology in the era of COVID-19: results of a national patient and physician survey. RMD open, 7(1), e001548.
2 Knitza, J., et al. (2020). Mobile Health Usage, Preferences, Barriers, and eHealth Literacy in Rheumatology: Patient Survey Study. JMIR mHealth and uHealth, 8(8), e19661. https://doi.org/10.2196/19661

Offenlegungserklärung:

Die Studie wird teilweise von Novartis unterstützt.

Epidemiologie & Versorgungsforschung

EV.03

Kontinuität der DMARD-Therapie und Sterblichkeit von Patienten mit rheumatoider Arthritis und prävalenter interstitieller Lungenerkrankung

Tatjana Rudi[1], Vera Zietemann[1], Martin Schäfer[1], Yvette Meissner[1], Angela Zink[2], Christian Kneitz[3], Andreas Krause[4], Anja Strangfeld[1 5]

[1]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum , Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Deutschland
[2]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum , Wissenschaftlicher Beirat, Berlin, Deutschland
[3]Rheumatologe, Schwerin, Deutschland
[4]Immanuel Krankenhaus , Abteilung Innere Medizin, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Deutschland
[5]Charité Universitätsmedizin , Berlin, Deutschland

Einleitung:

Die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) ist eine der häufigsten extraartikulären Manifestationen der rheumatoiden Arthritis (RA) mit einem hohen Sterberisiko. Nur wenige Studien, meist mit kleiner Fallzahl, untersuchten den Zusammenhang zwischen RA-Behandlung und Mortalität bei Patienten mit RA und prävalenter ILD (RA-ILD) [1]. In dieser Studie wurde analysiert, wie sich eine DMARD-Behandlung auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit RA-ILD auswirkt.

Methoden:

Für die Analyse wurden RA-Patienten ausgewählt, die zwischen 01/2007 und 06/2021 in das Biologika-Register RABBIT eingeschlossen worden sind und bei denen entweder zu Einschluss oder im Beobachtungszeitraum eine ILD berichtet wurde. Die Beobachtungzeit begann zum Zeitpunkt der ILD-Dokumentation (=Baseline) und endete mit dem Tod, dem Ausscheiden aus der Studie (=Dropout) oder dem Ende der Nachbeobachtung, je nachdem, was zuerst eintrat. Die zeitvariierende Cox-Regression (= Hauptmodell (I)) berücksichtigte alle DMARD-Therapien und Kovariablen auf monatlicher Basis. Sensitivitätsanalysen beinhalteten zwei alternative Behandlungsexpositionen: (II) kumulatives Modell (=kumulative DMARD-Exposition geteilt durch Gesamtbeobachtung, jeweils in Monaten) und (III) Intention-to-treat-Modell (=Exposition zu Baseline wird fortgeschrieben). Für selektive Dropouts wurde durch „Inverse Probability of Censoring Weighting“ kontrolliert. Fehlende Daten wurden 10-fach imputiert.

Ergebnisse:

Von 15.566 eingeschlossenen RA-Patienten wurden 381 prävalente ILD-Fälle identifiziert, deren Gesamtbeobachtungszeit 1.258 Personenjahre betrug. Insgesamt 97 (25,5%) Patienten verstarben. Patienten unter T-Zell-Ko-Stimulations-Therapie, gezielter B-Zell-Depletions-Therapie und Januskinase-Inhibitoren (JAKi) wiesen höhere RA-Krankheitsscores und mehr Komorbiditäten auf (Tabelle). Im Gegensatz dazu waren Patienten unter csDMARD-Therapie oder Tumornekrosefaktor-Inhibitor (TNFi) weniger betroffen. Diejenigen, die Interleukin-6-Inhibitoren (IL6i) erhielten, waren am jüngsten, die Anzahl von Komorbiditäten war vergleichbar zu csDMARD und TNFi. Patienten ohne DMARD-Behandlung unterschieden sich stark von den anderen Behandlungsgruppen.
Das Hauptmodell der Cox-Regression zeigte ein 2,8-fach höheres Sterberisiko für Patienten, die keine DMARD-Behandlung erhielten, im Vergleich zu TNFi (Abbildung). Die Hazardraten für die anderen Expositionsgruppen waren < 1, allerdings nicht signifikant. Die beiden Sensitivitätsanalysen wiesen in dieselbe Richtung.

Schlussfolgerung:

Nach unserem Wissen ist dies die erste Studie, in der das Gesamtmortalitätsrisiko bei RA-ILD für alle verfügbaren DMARD-Behandlungen vergleichend untersucht wurde. In Übereinstimmung mit vorhandenen Empfehlungen und Studien zeigten Nicht-TNFi-Biologika sowie JAKi ein protektives Signal im Vergleich zu TNFi. Für Patienten ohne DMARD-Therapie war das Sterberisiko signifikant erhöht. Auf Grund der geringen Stichgröße sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Quellenangaben:

[1] PMID: 36064885

Offenlegungserklärung:

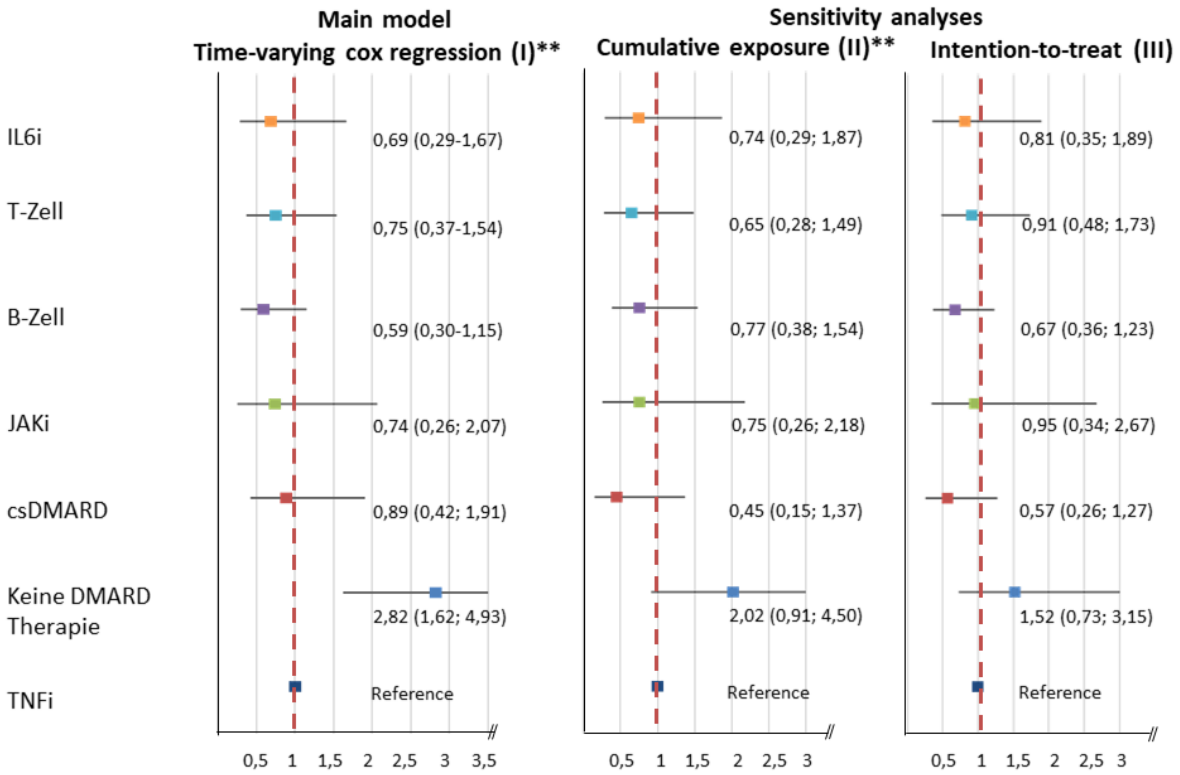
RABBIT wird derzeit gemeinsam von AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Fresenius Kabi, Galapagos, Hexal, Lilly, MSD, Pfizer, Samsung Bioepis, Sanofi Aventis, VIATRIS SANTE und UCB, sowie ehemals von Roche unterstützt. Die Studienleitung am DRFZ hat die volle akademische Freiheit.

Tabelle 1: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der ILD stratifiziert nach DMARD Therapie

	csDMARD	*TNFi*	*IL6i*	*T-Zell*	*B-Zell*	*JAKi*	*Keine DMARD Therapie*
N	61	114	33	60	64	19	30
Personenjahre	147	345	140	179	308	78	109
Alter, Jahre	64,6	66,4	63,7	67,1	64,6	65,3	66,6
Frauen, n (%)	52,5	50	48,5	58,3	57,8	36,8	63,3
Krankheitsdauer, Jahre	11,0	11,6	9,5	11,8	12,9	14,2	11,1
Rheumafaktor/ACPA positiv, n (%)	75,4	85,1	81,8	83,3	92,2	84,2	76,7
DAS28-BSG	4,6	4,6	4,9	5,1	5,0	5,2	4,0
BSG, mg/l	32,2	31,5	35,3	33,9	32,5	39,0	28,0
FFbH	70,0	64,0	60,4	54,4	54,4	59,4	63,3
Anzahl Komorbiditäten*	4	3,6	3,9	5,2	4,6	5,4	5,0
Glukokortikoiddosierung ≥10 mg/d, n (%)	9,8	19,3	21,2	18,3	15,6	10,5	13,3
Anzahl vorheriger b/tsDMARDs	1,0	0,7	1,8	1,4	2,0	1,5	2,2

Darstellung von Mittelwerten (Standardabweichungen), wenn nicht anders angegeben; B-Zell: B-Zell-Depletions-Therapie; IL6i: Interleukin-6-Inhibitoren; JAKi: Januskinase-Inhibitoren; TNFi: Tumornekrosefaktor-Inhibitor; T-Zell: T-Zell-Ko-Stimulations-Therapie;
**Anzahl umfasst folgende Komorbiditäten: COPD, Depression, Diabetes, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, chronische Lebererkrankung, Malignome, chronische Nierenerkrankung, Osteoporose und Schlaganfall.*

Abbildung: IPWC Gewichtete* Cox Regressionen zur Bestimmung des Mortalitätsrisikos von Patienten ohne DMARD-Therapie im Vergleich zu Patienten mit TNFi



B-Zell: B-Zell-Depletions-Therapie; IL6i: Interleukin-6-Inhibitoren; JAKi: Januskinase-Inhibitoren; TNFi: Tumornekrosefaktor-Inhibitor; T-Zell: T-Zell-Ko-Stimulations-Therapie;
Multivariat adjustiert: Baselinevariablen: Geschlecht, Alter, Anzahl bestimmter Komorbiditäten (COPD, Depression, Diabetes, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, chronische Lebererkrankung, Malignome, chronische Nierenerkrankung, Osteoporose, Schlaganfall), Krankheitsdauer der RA, bionaiv vs. nicht bionaiv zu baseline, Rheumafaktor und/oder ACPA positiv; zeitvariierende Variablen auf Monatsbasis im Modell (I) und zu Baseline in Modellen (II) und (III): kategorisierten Glukokortikoide in den letzten 6 Monaten (< 10 vs. ≥10), DAS28-BSG
**IPWC Gewichte beinhalten: Geschlecht, Alter, DAS28-BSG, FFbH, zum Zeitpunkt der Dropouts;*
***Gerechnet mit 6 Monate-Risikofenster*

EV.04

Psoriasis und Psoriasisarthritis: Ein interdisziplinäres Projekt zur Versorgungsforschung an der Universitätsklinik Ulm (intPsArt)

Esther Tiessen[1], Cornelia Eckert[2], Stefanie Thiess[1], Sofie Manon Prox-Ambil[1], Eva Maria Enghofer[1], Veronika Hall[1], Steffen Briem[3], Johannes Weiss[1], Cornelia Eckert[4]

[1]Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, Deutschland
[2]medius Klinik Kirchheim, Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie, Kirchheim-Teck, Deutschland
[3]Alb-Donau Klinikum Langenau, Fachklinik für Innere Medizin und Rheumatologie, Langenau, Deutschland
[4]medius KLINIK Kirchheim, Kirchheim unter Teck, Deutschland

---

Einleitung:

In dem vorliegenden Projekt wurde die medizinische Versorgungslage von Psoriasispatienten vor und nach Etablierung einer spezialisierten interdisziplinären Sprechstunde (intPsArt) unter Federführung der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Ulm evaluiert.

Methoden:

In der Zeit von 2019 bis 2022 wurden 227 Patienten mit Verdacht auf oder bei bekannter Psoriasis eingeschlossen. Von diesen Patienten hatten knapp 40% eine bereits bekannte Psoriasisarthritis (PsA), bei 41 von 123 nachbeobachteten Patienten wurde schließlich eine PsA im Rahmen der intPsArt-Sprechstunde diagnostiziert.
Die Evaluation erfolgte anhand von eigens entworfenen Patientenfragebögen und etablierter Scores (VAS = Visuelle Analogskala, PASI = Psoriasis Area and Severity Index, NAPSI = Nail Psoriasis Severity Index, DLQI = Dermatology Life Quality Index, GEPARD = German Psoriasis Arthritis Diagnostic Questionnaire, CASPAR = Classification Criteria of Psoriasis Arthritis).
Die streng interdisziplinäre Behandlung wurde durch eine enge Zusammenarbeit der Ulmer Universitätsklinik für Dermatologie mit der Abteilung für Rheumatologie im ADK Klinikum Langenau ermöglicht. Weitere Fachgebiete wie z.B. Gastroenterologie wurden bei individueller Erfordernis aus dem universitären Portfolio hinzugezogen.

Ergebnisse:

Nach 3 bis 6 Monaten erfolgte bei 123 Patienten ein follow-up in der intPsArt-Sprechstunde. Hierbei zeigte sich unter anderem, dass sich der Anteil der Patienten, die nur eine Lokaltherapie erhalten hatten, von 23 % auf 5 % verringerte. Der Anteil der systemischen Steroidtherapie sank von 6,5 % auf

null. Ein deutlicher Anstieg von 10 % auf 50 % war bei den IL17-Hemmer-Therapien zu beobachten, sowie von 5 % auf ca. 28 % bei den IL23-Inhibitoren. Eine suffiziente Reduktion des PASI-Scores um mindestens 75 % konnte durch die Therapieumstellung bei 14,5 % erzielt werden. Der DLQI zeigte bereits in der relativ kurzen Zeit der Nachbeobachtung einen Rückgang des Mittelwerts um 2,1, also eine Verbesserung der Lebensqualität.

Schlussfolgerung:

Durch die konsequente interdisziplinäre Versorgung mit Initiierung bzw. Optimierung einer spezifischen Therapie konnte eine bessere medizinische Versorgung der Patienten erreicht werden. Komorbiditäten erhielten durch die fachübergreifende Behandlung stärkere Beachtung. Die Zunahme von Patientenzufriedenheit und Lebensqualität illustrierten die Vorteilhaftigkeit einer etablierten interdisziplinären Behandlung von Patienten mit Psoriasis/Psoriasisarthritis.
Aufgrund der positiven Ergebnisse der intPsArt-Sprechstunde wurde eine interdisziplinäre Einheit für Immunologische Erkrankungen am Zentrum für Personalisierte Medizin am Universitätsklinikum Ulm (ZPMi) etabliert.

Quellenangaben:

[1] Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, Enk A, Luger T, Maaßen D, Mrowietz U, Reich K, Reusch M, Strömer K, Thaçi D, von Kiedrowski R, Radtke MA: The German National Program on Psoriasis Health Care 2005-2015: results and experiences. Arch Dermatol Res 308:389-400 (2016).
[2] Härle P, Hartung W, Lehmann P, Ehrenstein B, Schneider N, Müller H, Müller-Ladner U, Tarner I, Vogt T, Fleck M, Bongartz T: GEPARD-Patientenfragebogen. Zeitschrift für Rheumatologie 69:157-60 (2009).
[3] Husni ME, Merola JF, Davin S: The psychosocial burden of psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 47:351-360 (2017).
[4] Silva MF, Fortes MR, Miot LD, Marques SA: Psoriasis: correlation between severity index (PASI) and quality of life index (DLQI) in patients assessed before and after systemic treatment. An Bras Dermatol. 88:760-763 (2013).
[5] Ziob J, Behning C, Brossart P, Bieber T, Wilsmann-Theis D, Schäfer VS: Specialized dermatological-rheumatological patient management improves diagnostic outcome and patient journey in psoriasis and psoriatic arthritis: a four-year analysis. BMC Rheumatol. 5:45 (2021).

Offenlegungserklärung:

Dieses Projekt wurde anteilig von der Fa. Novartis finanziell gefördert. Die Fragebögen erfüllen den internationalen Standard ethischer Prinzipien für die Forschung am Menschen und wurden am 08.07.2019 durch die Ethikkommission der Universität Ulm genehmigt (Aktenzeichen 199/19-FSt-bal).

Epidemiologie & Versorgungsforschung

EV.05

Die Hälfte der Personen mit Psoriasis-Arthritis ist von Polypharmazie betroffen

Katinka Albrecht[1], Anne Regierer[1], Anja Strangfeld[1 2], Ursula Marschall[3], Johanna Callhoff[1 2]

[1]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Deutschland
[2]Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
[3]BARMER Institut für Gesundheitssystemforschung, Wuppertal, Deutschland

---

Einleitung:

Die Therapie der Psoriasis-Arthritis (PsA) und häufige Komorbiditäten führen fast zwangsläufig zum Problem der Polypharmazie, wodurch das Management der Krankheit weiter erschwert wird. Es mangelt an Daten zur Polypharmazie bei PsA.
Ziel der Arbeit: Ziel der Analyse ist es, das Ausmaß an Polypharmazie bei PsA Betroffenen in Deutschland darzustellen.

Methoden:

Aus den Daten des wissenschaftlichen Data-Warehouses der BARMER wurden 11 984 Personen mit PsA und DMARD-Therapie im Jahr 2021 eingeschlossen und mit geschlechts- und altersgleichen Kontrollen ohne entzündliche Arthritis verglichen. Die Medikation wurde nach anatomisch-therapeutisch-chemischen Gruppen (ATC) gruppiert. Polypharmazie (definiert als Einnahme von ≥ 5 Medikamenten täglich) wurde nach Geschlecht, Alter und Komorbidität anhand des Rheumatic Disease Comorbidity Index (RDCI, Werte von 0-9) und des Elixhauser Comorbidity Index (Werte von 0-31) verglichen. Der mittlere Unterschied in der Anzahl der Medikamente zwischen Personen mit PsA und Kontrollen wurde mit einem linearen Regressionsmodell geschätzt.

Ergebnisse:

Von allen erwachsenen Versicherten im Jahr 2021 (n=7,4 Mio.) hatten 190.000 (2,6 %) eine Psoriasis-Diagnose (ICD-10-GM Code L40). Von diesen hatten 20.245 (11%) eine PsA-Diagnose (L40.5 + M07.0-3) und 11.984 erhielten eine DMARD-Therapie. 119.840 Personen ohne Diagnose einer entzündlichen Arthritis wurden als Kontrollen einbezogen.
63 % aller Personen mit PsA und DMARD-Therapie waren Frauen, das Durchschnittsalter lag bei 60 Jahren. Polypharmazie war bei PsA signifikant häufiger (49 %) als bei den Kontrollen (17 %), häufiger bei Frauen (52 %) als bei Männern (45 %) und häufiger bei Älteren (15 % bei 18- bis 30-Jährigen, 78 % bei >80-Jährigen) sowie bei einer höheren Anzahl an Komorbiditäten.

Personen mit einer PsA hatten im Vergleich zu Kontrollen mehr Komorbiditäten (mittlerer Elixhauser-Komorbiditäts-Score 3,6±2,6 vs. 2,2±2,2 bei Kontrollen, Tabelle 1). Dies betraf das metabolische Syndrom: Bluthochdruck (57% vs. 42% bei den Kontrollen), Dyslipidämie (32% vs. 27%), Diabetes (21% vs. 13%) aber auch alle anderen Komorbiditäten, insbesondere Arthrose (35% vs. 15%) und Depression (28% vs. 16%).
Im Vergleich zu den Kontrollen wurden alle ATC-Arzneimittelklassen bei Personen mit PsA signifikant häufiger verordnet, am häufigsten Medikamente für den Bewegungsapparat (81% vs. 30%), für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (62% vs. 48%), Verdauungstrakt/Stoffwechsel Erkrankungen (57% vs. 31%), für das Nervensystem (50% vs. 31%) sowie immunmodulierende Wirkstoffe (56% vs. 2,6%).
Für jede Einheit, um die der RDCI anstieg, erhöhte sich die altersadjustierte Anzahl der Medikamente um 0,98 (95% CI 0,95; 1,01) Einheiten bei Männern und 0,93 (95% CI 0,90; 0,96) Einheiten bei Frauen. Im Vergleich zu den Kontrollen war die Anzahl der verschriebenen Medikamente (Mittelwert 4,9± 2,8) bei den Frauen um 2,4 (95% CI 2,34; 2,43) Einheiten und bei den Männern um 2,3 (95% CI 2,21; 2,35) Einheiten höher. Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Medikamentenzahl nach Altersgruppen und nach dem Elixhauser Score.

Tabelle 1				
	Frauen	**Männer**	**Gesamt**	**Kontrollen**
N	7.565	4.419	11.984	119.840
Weiblich (%)			63	63
Alter, Mittelwert in Jahren	61 (13)	59 (13)	60 (13)	60 (13)
Komorbiditäten (%)				
Hypertonie	56	58	57	42
Diabetes mellitus	20	22	21	13
Andere kardiovaskuläre Erkrankungen	12	17	14	9,7
Schlaganfall	0,9	0,2	0,7	0,3
Lungenerkrankungen	22	16	20	13
Arthrose	39	28	35	15
Depression	32	21	28	16
Hypothyreose	26	9	19	14
Ulkus oder andere Magenprobleme	13	10	12	6,3
Neoplasie	9,6	10	9,8	9,1
Niereninsuffizienz	8,4	9,0	8,6	4,2
Osteoporose	18	7	14	4,8
(Z.n.) Frakturen	5,5	2,1	4,2	1,5
RDCI, Mittelwert (SD), Bereich 0-9	1,9 (1,6)	1,7 (1,6)	1,9 (1,6)	-
Elixhauser-Score, Mittelwert (SD), Bereich 0-31	3,8 (2,6)	3,4 (2,7)	3,6 (2,6)	2,2 (2,2)
RDCI: Rheumatic Disease Comorbidity Index, SD: Standardabweichung				

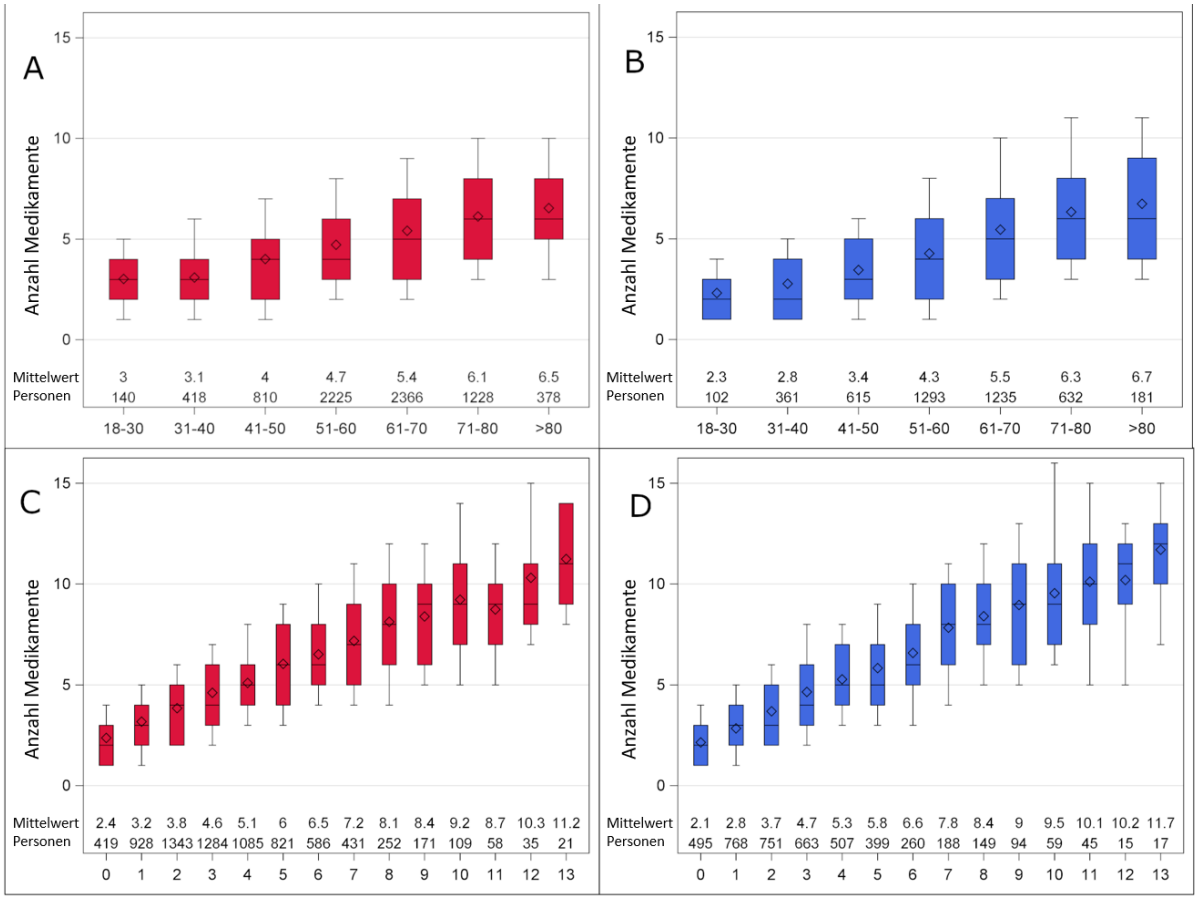


Abbildung 1: Verteilung der Medikamentenanzahl nach Altersgruppen für Frauen (A) und Männer (B) mit PsA und Verteilung der Medikamentenanzahl nach Elixhauser Score für Frauen (C) und Männer (D) mit PsA

Schlussfolgerung:

Polypharmazie ist bei PsA weit verbreitet und setzt sich aus PsA-spezifischen Medikamenten sowie Medikamenten für Komorbiditäten zusammen, von denen Frauen und Männer gleichermaßen betroffen sind. Besonders bei älteren Menschen mit PsA sollte geprüft werden, ob durch eine optimierte Therapiestrategie die Zahl der Medikamente reduziert werden kann.
Offenlegungserklärung: Die Studie wurde unterstützt vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des Netzwerks TARISMA [01EC1902A].

EV.06

Psoriasis Arthritis oder Arthrose? Daten einer spezialisierten dermatologisch-rheumatologischen Zusammenarbeit – aus dem interdisziplinären Psoriasis Arthritis Zentrum Bonn

Jana Schäfer[1], Charlotte Behning[2], Peter Brossart[3], Thomas Bieber[1], Dagmar Wilsmann-Theis[1], Valentin Schäfer[3]

[1]Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Bonn, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Bonn, Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE), Bonn, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik III, Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, , Bonn, Deutschland

---

Einleitung:

Die Unterscheidung zwischen Psoriasis Arthritis (PsA) und Arthrose (OA) erweist sich in der täglichen klinischen Praxis als schwierig. Die Diagnose und Behandlung solcher Patienten setzt einen interdisziplinären Ansatz voraus, an dem Dermatologen und Rheumatologen beteiligt sind.
Das Ziel unserer Studie war es, Parameter zu identifizieren, die Dermatologen helfen könnten, zwischen PsA und OA zu unterscheiden, und um Patienten zu identifizieren, welche rechtzeitig an einen Rheumatologen überwiesen werden sollten.

Methoden:

Wir führten eine Kohortenanalyse aller dermatologisch-rheumatologischen Konsile am Psoriasis Arthritis Zentrum Bonn vom 1. April 2016 bis zum 31. Januar 2020 mit Fokus auf Psoriasis Patienten, welche über Arthralgien klagten, durch. Die Sammlung von Labordaten umfasste antizyklische citrullinierte Peptid-Antikörper (Anti-CCP), C-reaktives Protein (CRP), Rheumafaktor (RF) und Thrombozyten-Lymphozyten-Verhältnis (PLR). Zusätzlich wurden der Deutsche Psoriasis-Arthritis-Diagnosefragebogen (GEPARD) und die Klassifikationskriterien für PsA (CASPAR) sowie berichtete Symptome, klinische Zeichen und bildgebende Verfahren wie muskuloskelettaler Ultraschall (MSUS) analysiert.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 161 Konsile ausgewertet, während bei 102 Patienten PsA und bei 55 Patienten OA diagnostiziert wurde. Der GEPARD-Score ($p = 0,49$) und die CASPAR-Kriterien ($p = 0,22$) zusammen mit CRP- ($p = 0,28$), Anti-CCP - ($p=0,66$) und RF-Leveln ($p=0,09$) unterschieden sich nicht signifikant

zwischen beiden Gruppen. Der PLR war am höchsten bei OA (197,4 (±139,9) Mittelwert (±SD)), gefolgt von Patienten mit Erstdiagnose einer PsA (167,9 (±98,2) Mittelwert (±SD)). Geschwollene Gelenke (p=0,01), Morgensteifigkeit der Finger über 60 Minuten (p=0,04) und Daktylitis (p=0,01) wurden signifikant häufiger von PsA Patienten beschrieben. Im Rahmen des MSUS wurde häufiger ein Gelenkerguss (p=0,03) bei PsA hingegen Osteophyten (p=0,03) bei OA Patienten nachgewiesen.

Schlussfolgerung:

Geschwollene Gelenke, eine Morgensteifigkeit über 60 Minuten und eine Daktylitis sowie zusätzliche Informationen aus der Bildgebung, insbesondere des MSUS, können helfen, zwischen PsA und OA zu unterscheiden. CASPAR-Kriterien, GEPARD-Score sowie Anti-CCP, CRP und RF halfen jedoch nicht bei der Unterscheidung von PsA und OA. Der PLR kann hilfreich sein, um eine aktive OA und PsA zu identifizieren. Um die PsA zu erkennen und von anderen Formen der Arthritis und der OA abzugrenzen, bedarf es einer engen interdisziplinären dermatologisch-rheumatologischen Zusammenarbeit.

Offenlegungserklärung:

Die Studie wurde finanziell von Novartis unterstützt.

Epidemiologie & Versorgungsforschung

EV.07

Virtuelle Informationsveranstaltung für Sklerodermie-Patienten

Nancy Garbe[1], Christoph Schäfer[1], Gernot Keyßer[1], Andreas Wienke[2]

[1]UKH, Klinik für Innere Medizin II, Rheumatologie, Halle (Saale), Deutschland
[2]Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Halle (Saale), Deutschland

---

Einleitung:

Die Sklerodermie als potenziell lebensbedrohliche rheumatische Erkrankung führt zu starker Verunsicherung der Betroffenen und beeinträchtigt die Lebensführung deutlich.

Methoden:

In einer randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie mit Warte-Kontrollgruppe erhielten Betroffene mit systemischer Sklerodermie eine virtuelle, mehrstündige, strukturierte Informationsveranstaltung zu den Merkmalen der Erkrankung, ihrer Therapie und zu den Anforderungen an die Lebensgestaltung im Kontext der chronischen Autoimmunerkrankung. Vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Informationsveranstaltung wurde das Krankheitswissen anhand eines multiple-choice-Tests mit 20 Fragen als Score von 0 – 20 erhoben, um kurz-, mittel- und langfristige Auswirkungen der Veranstaltung auf Krankheitswissen, Krankheitswahrnehmung, Gesundheitszustand und Lebensführung zu erfassen. Primäres Zielkriterium war der Vergleich von der mittleren Wissensveränderung in der Kontrollgruppe (nach 3 Monaten ohne Intervention) mit der mittleren Wissensveränderung in der Interventionsgruppe (nach 3 Monaten mit Intervention). Sekundäre Endpunkte aus den gepoolten Daten sind die Veränderung im Krankheitswissen nach 12 Monaten, Veränderungen im krankheitsspezifischen Verhalten, im Gesundheitszustand und der Krankheitswahrnehmung.

Ergebnisse:

In die Studie wurden 118 Teilnehmer eingeschlossen. Nicht alle Patienten sendeten die Fragebögen zurück, so dass schließlich Daten von 50 Teilnehmern in der Interventionsgruppe und 41 in der Warte-Kontrollgruppe ausgewertet werden konnten. Vor der Informationsveranstaltung hatten die Teilnehmer der Interventionsgruppe im Mittel 14,9 Punkte erreicht. Direkt nach der Intervention stieg die erreichte Punktzahl auf 15,7 Punkte (Differenz von 0,8) an, 3 Monate später auf 15,2 (Differenz von 0,3). Die Mittelwert-Differenz ± SD vor und 3 Monate nach der Intervention betrug 0,34 ± 1,3. In der Kontrollgruppe führte das wiederholte Ausfüllen des multiple-choice-Tests nach 3 Monaten ohne Intervention zu keinem Punktanstieg (Mittelwertdifferenz 0,0 ± 1,31). Verglichen mit

der Kontrollgruppe hatte die Interventionsgruppe tendenziell einen Wissenszuwachs (Mittelwertdifferenz 0,34 ± 1,31, 95% Konfidenzintervall - 0.23, 0.86, p = 0,26).
In der Regressionsanalyse zeigten sich die Mitgliedschaft in einer Selbsthilfegruppe und ein junges Alter als positive Prädiktoren für einen hohen Grad der Informiertheit. Erkrankungsdauer und Geschlecht blieben ohne Einfluss.

Schlussfolgerung:

Die Studie zeigt, dass Patienten mit Sklerodermie nach einer virtuellen Informationsveranstaltung keinen signifikanten Wissenszuwachs erzielen. Ob dieses Ergebnis an dem bereits vor der Intervention hohen Grad an Krankheitswissen, der Konzeption des Wissenstestes oder dem virtuellen Format der Veranstaltung lag, soll in der weiteren Studienanalyse herausgearbeitet werden.

Epidemiologie & Versorgungsforschung

EV.08

Allopurinol vs. Febuxostat: Kardiovaskuläre Ereignisse im klinischen Alltag

Josephin Voskamp[1], Franziska Kräupl[1], Kristin Wiefel[1], Anne-Kathrin Tausche[1]

[1]Universitätsklinikum "Carl Gustav Carus" an der Technischen Universität Dresden, Medizinische Klinik III, Rheumatologie, Dresden, Deutschland

---

Einleitung:

Gichtpatienten gelten aufgrund assoziierter Komorbiditäten als Risikopatienten für kardiovaskuläre (CV) Ereignisse. Daten aus randomisierten Studien zum Einsatz von harnsäuresenkender Medikation (Allopurinol/Febuxostat) lassen für den praktischen Alltag weiterhin Unsicherheiten bezüglich möglicherweise -durch diese Therapie ausgelöster- schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (sog. Major Cardiovascular Events, MACE) und Sterblichkeit bestehen [2, 3]. Ziel dieser Arbeit ist die Charakterisierung von Gichtpatienten unter Alltagsbedingungen mit retrospektiver Nachverfolgung unter Allopurinol oder Febuxostat (mit einer Vergleichsgruppe ohne medikamentöse Harnsäuresenkung) in Hinblick auf die Rate von CV-Ereignissen und Todesfällen.

Methoden:

Patienten mit gesicherter Gicht (n=208) wurden mit besonderem Fokus ihres CV-Risikoprofiles charakterisiert. Patienten mit vollständigen Langzeitverlaufsdaten (n=155) wurden je nach dominanter Therapie (≥ 60% des Beobachtungszeitraumes: Allopurinol vs. Febuxostat vs. ohne) in Gruppen eingeteilt; es erfolgte eine Assoziationsuntersuchung hinsichtlich CV-Ereignisse und Tod nach Gruppen. Die statistische Auswertung erfolgte über Microsoft Excel und SAS, wobei deskriptiv für kategoriale und Zeichenvariablen Auszählungen, für quantitative Variablen Verteilungskennzahlen und für die Assoziationsuntersuchungen zweidimensionale Zählungen mit Kategorisierung nach den jeweiligen Gruppen verwendet wurden.

Ergebnisse:

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum der 155 Gichtpatienten lag bei 248,7 Wochen, d.h. 4,8 Jahren (min. 19 Wo./0,4 Jahre bis max. 412 Wo./7,9 Jahre). Während der Nachverfolgungsperiode traten in der Allopurinolgruppe (n=67) jeweils mindestens ein CV-Ereignis bei 5 Patienten (7,5%) und 4 Todesfälle (6%), in der Febuxostatgruppe (n=72) 13 Ereignisse (18,1%) und 5 Todesfälle (6,9%) und in der ohne Therapie (n=7) ein Ereignis (14,3%) und keine Todesfälle auf. Die Unterschiede korrelierten im Wesentlichen mit der höheren Rate an vorbestehenden Komorbiditäten/Komedikationen (Tab.1).

Tab.1: Komorbiditäten und Komedikationen

	Allopurinol	Febuxostat	Keine Harnsäuresenkung	Wechselgruppe
Gesamtanteil n (%)	67 (43,2%)	72 (46,5%)	7 (4,5%)	9 (5,8%)
Diabetes mellitus II	22,4%	31,9%	14,3%	55,6%
Vorhofflimmern	17,9%	26,4%	0%	22,2%
Einnahme mind. 1 Antihypertensivum	74,6%	90,3%	28,6%	77,8%
Einnahme mind. 1 Diuretikum	35,8%	43,1%	14,3%	44,4%
Einnahme mind. 1 Blutverdünner	35,8%	52,8%	42,9%	44,4%
Einnahme mind. 1 Lipidsenker	38,8%	43,1%	42,9%	44,4%
Einnahme mind. 1 Antidiabetikum	9%	11,1%	28,9%	11,1%

Tab.2: Unerwünschte Wirkungen, kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle

	Allopurinol	Febuxostat	Keine Harnsäuresenkung	Wechselgruppe
Gesamtanteil	67 (43,2%)	72 (46,5%)	7 (4,5%)	9 (5,8%)
Leberwerterhöhung	25 (37,3%)	20 (27,8%)	3 (42,9%)	4 (44,4%)
Nebenwirkungen	0 (0%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Mind. ein kardiovaskuläres Ereignis	5 (7,5%)	13 (18,1%)	1 (14,3%)	3 (33,3%)
Todesfälle	4 (6%)	5 (6,9%)	0 (0%)	1 (11,1%)

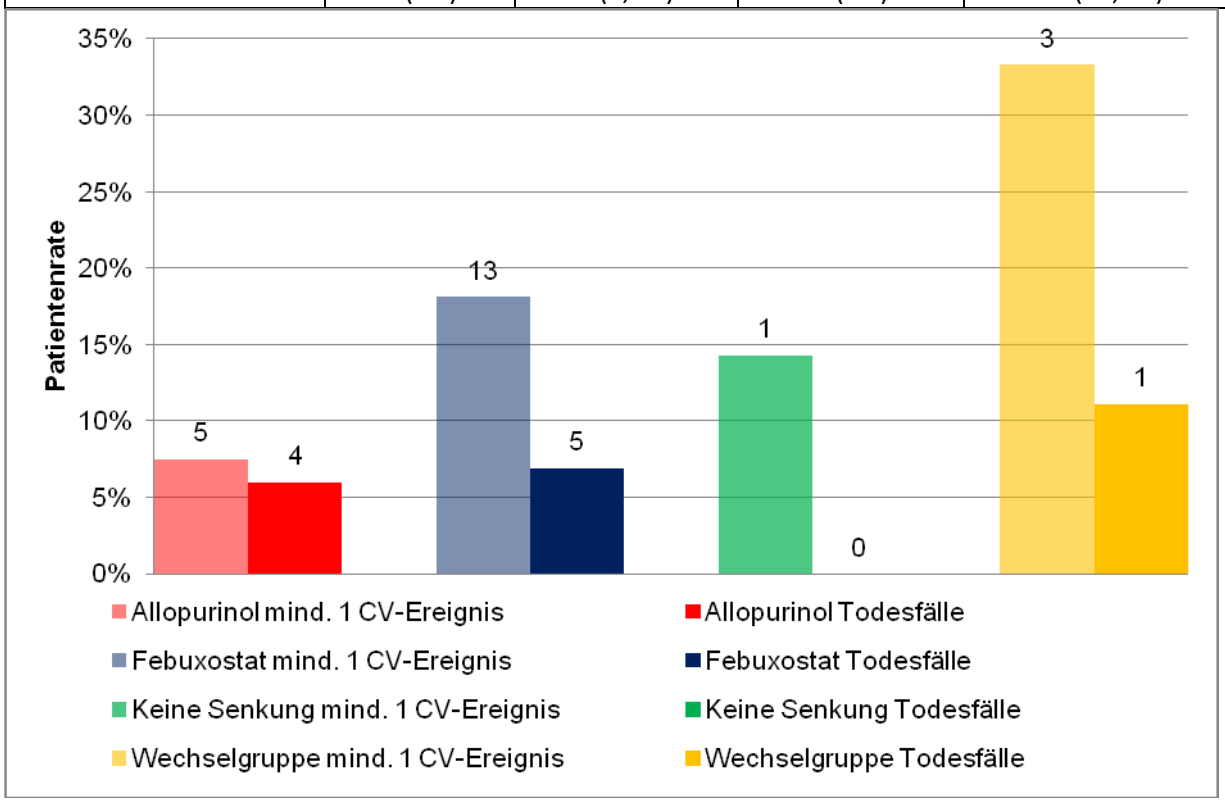


Abb. 1: Kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle

Schlussfolgerung:

Unter Praxisbedingungen sind kardiovaskuläre Ereignisse bzw. das Versterben von Gichtpatienten, die bereits eine höhere Rate an Vorerkrankungen (insbesondere vorbestehende CV-Ereignisse) haben, wahrscheinlicher als bei solchen ohne Risikofaktoren. Die Patienten erhalten, z.B. aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion, häufiger Febuxostat zur Harnsäuresenkung. In der Gruppe mit Febuxostat ließ sich ein höherer Anteil an CV-Ereignissen im Beobachtungszeitraum nachweisen. Deutlich wird, dass die betroffenen Patienten bezüglich fast aller Risikofaktoren vorbelasteter waren und entsprechende Komedikationen erhielten. Da diese Konstellation in der Praxis vermutlich häufig auftritt, bleibt die Übertragung von RCT-Zulassungsdaten nachwievor schwierig. Für den Praxisalltag erscheint neben der Treat-to-Target-Therapie der Gicht die Optimierung der ebenfalls so häufig assoziierten kardiometabolischen Begleitfaktoren sehr bedeutend [1].

Quellenangaben:

1. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M et al (2020) Cardiovascular risk in inflammatory arthritis : rheumatoid arthritis and gout. Lancet Rheumatol 9913:1–13. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30221-6
2. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G et al (2020) Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 396:1745–1757. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32234-0
3. White WB, Saag KG, Becker MA et al (2018) Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med 378:1200–1210. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895

Offenlegungserklärung:

Keine Interessenkonflikte

Epidemiologie & Versorgungsforschung

EV.09

Telemedizin und studentische Frühsprechstunden zur Beschleunigung der Diagnose bei axialer Spondyloarthritis: Zwischenergebnisse einer qualitativen Untersuchung der Patient:innen-Perspektive

Katharina Boy[1], Susann May[1], Hannah Labinsky[2], Sophie von Rohr[3], Martin Heinze[1], Andreas Ramming[3], Georg Schett[3], Johannes Knitza[3 4], Felix Mühlensiepen[1 4]

[1]Medizinische Hochschule Brandenburg, Zentrum für Versorgungsforschung, Rüdersdorf bei Berlin, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Würzburg (UKW), Medizinische Klinik II, Rheumatologie / Immunologie, Würzburg, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Deutschland
[4]Université Grenoble Alpes, AGEIS, Saint-Martin-d'Hères, France

---

Einleitung:

Digitalisierung schafft neue Möglichkeiten zur Optimierung der Patientenversorgung, insbesondere in der Rheumatologie, da hier Ärzt:innen- und Terminmangel eine schnelle Diagnosestellung und leitliniengerechte Frühtherapie erschweren. Elektronische Fragebögen (ePROs) und die eigenständige kapillare Blutentnahme (Self-Sampling) schaffen die Voraussetzungen für eine kontinuierliche und effiziente digitale Patientenbetreuung. Die Einbeziehung von Medizin-Studierenden in die klinische Versorgung ermöglicht gleichzeitig die Verbesserung der Versorgungssituation von Patient:innen und die Kompetenzsteigerung von Studierenden. Die Implementierung von digitalen Symptomchecker-Apps kann dabei die Diagnosegenauigkeit steigern. Im Rahmen einer klinischen Studie wurden diese Ansätze als komplexe Intervention in ein neues Versorgungsmodell gefasst und mit Patient:innen mit Verdacht auf axiale Spondyloarthritis (axSpA) erprobt. Die vorliegende, integrierte qualitative Studie untersuchte die Perspektiven der Patient:innen auf das neue Versorgungsmodell.

Ziel dieser qualitativen Studie war es, die Erfahrungen der Patient:innen mit den einzelnen Teilkomponenten des neuen Versorgungsmodells zu untersuchen.

- Wie haben die Patient:innen die einzelnen Versorgungsansätze erlebt?
- Welche Potentiale und Barrieren bestehen aus Sicht der Patient:innen?

Methoden:

Es wurden telefongestützte Leitfadeninterviews mit Patient:innen mit Verdacht auf axSpA (n=20) durchgeführt, die an einer mit Symptomcheckern, ePROs und Self-Sampling

digital unterstützten studentischen Frühsprechstunde teilgenommen haben. Die Interviews werden anhand der inhaltlich-strukturierenden Inhaltsanalyse nach Kuckartz, unterstützt von MAXQDA, ausgewertet.

Ergebnisse:

Die Patient:innen empfanden die studentische Sprechstunde als gleichwertig mit der Standardversorgung. Sie beschrieben den Kontakt mit den Studierenden als vertrauensvoll, die Anamnese und Untersuchung als ganzheitlich und gründlich. Die Patient:innen berichteten, dass die Nutzung der App für ePRO und das Self-Sampling dazu beitrugen, ihren Krankheitsstatus einzuschätzen und die Achtsamkeit zu fördern. Die in der App verwendeten Fragebögen wurden als unspezifisch beschrieben. Zudem wünschten sich Patient:innen einen Kommentarbereich, um ihre ePRO-Daten zu spezifizieren. Die Patient:innen bewerteten das Self-Sampling als positiv, insbesondere im Hinblick auf die Reise- und Zeitersparnisse. Als Nachteile wurden die Unsicherheit über die Materialmenge und das nicht haltbare Verpackungsmaterial genannt.

Schlussfolgerung:

Patient:innen mit axSpA beschrieben das erprobte neue Versorgungsmodell als eine wirksame Alternative zur Standardversorgung, die den Personalmangel in der Rheumatologie verringern könnte. Weitere Forschungsarbeiten müssen die Wirksamkeit des Versorgungsmodells an anderen Standorten validieren, inklusive der Versorgungsqualität und gesundheitsökonomischer Outcomes.

Offenlegungserklärung:

Die Studie wird teilweise von Novartis unterstützt. Einer der Autoren war als Berater für das Unternehmen, das die hier erprobte App für ePRO entwickelt hat, tätig.

EV.10

Charakterisierung geschlechtsspezifischer Unterschiede bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und bestehender Herzinsuffizienz sowie deren Einfluss auf die Mortalität

Tatjana Rudi[1], Vera Zietemann[1], Yvette Meissner[1], Matthias Schneider[2], Thilo Klopsch[3], Matthias E. Worsch[4], Anja Strangfeld[1 5]

[1]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum , Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Deutschland
[2]Universitätsklinikum, Klinik für Rheumatologie, Düsseldorf, Deutschland
[3]Rheumatologe, Neubrandenburg, Deutschland
[4]Rheumatologe, Mühlhausen, Deutschland
[5]Charité Universitätsmedizin , Berlin, Deutschland

Einleitung:

Herzinsuffizienz (HI) ist eine häufige Komorbidität der rheumatoiden Arthritis (RA) und sie ist mit einem hohen Mortalitätsrisiko assoziiert [1]. Aus der Allgemeinbevölkerung ist bekannt, dass es bei HI signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede gibt, z.B. in Ätiologie, pathophysiologischen Mechanismen und Alter, was die Bedeutung geschlechtsstratifizierter Analysen unterstreicht [2]. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass die Sterblichkeitsrate bei Frauen niedriger ist und dies ist nicht durch Komorbiditäten, Eigenschaften der HI oder deren medikamentöse Behandlung erklärbar [3]. Ziel der Studie war daher, geschlechtsspezifische Unterschiede in Patientencharakteristika und den Zusammenhang von Geschlecht mit der Mortalität bei RA-Patienten mit vorliegender HI zu untersuchen.

Methoden:

Für die Analyse wurden RA-Patienten, die zwischen 01/2007 - 04/2022 in das deutsche Biologika-Register RABBIT eingeschlossen worden sind, ausgewählt, wenn entweder bei Einschluss oder in der Follow-up-Zeit eine HI dokumentiert worden ist. Die Beobachtung eines Patienten begann zum Zeitpunkt der HI-Dokumentation (=Baseline) und endete mit dem Versterben, Dropout oder Ende der Nachbeobachtung, je nachdem, was zuerst eintrat. Patientencharakteristika wurden nach Geschlecht stratifiziert. Eine Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Geschlecht als Exposition wurde für Alter (Modell 1) und Alter, Komorbiditäten und Merkmale der RA (Modell 2) adjustiert, um das Mortalitätsrisiko zu bestimmen. Fehlende Werte wurden einfach imputiert.

Ergebnisse:

Von den 15 917 eingeschlossenen Patienten mit RA (74% Frauen) wurden 718 mit einer prävalenten HI identifiziert (66% Frauen). Frauen mit HI waren im Durchschnitt 1,7 Jahre älter, hatten eine eingeschränktere körperliche Funktion, eine längere Krankheitsdauer der RA, häufiger Osteoporose und seltener ischämische Herzerkrankungen als Männer (Tabelle). Ein Viertel (25%) der Frauen und 34% der Männer verstarben nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 39 bzw. 36 Monaten. Frauen wiesen ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko als Männer auf (Modell 1: Hazardrate=0,57 [95% Konfidenzintervall 0,43-0,76]; Modell 2: 0,51 [0,37-0,71]; Abbildung).

Schlussfolgerung:

Unsere Ergebnisse zeigen eine längere Überlebenszeit für Frauen im Vergleich zu Männern in einer Kohorte von Patienten mit RA und vorliegender HI. Der signifikante Unterschied blieb auch bei Adjustierung für Alter, Komorbiditäten und RA-bezogene Merkmale bestehen. Die beobachteten Unterschiede im klinischen Profil und in der Mortalität machen deutlich, dass bei der Untersuchung von kardialen Ereignissen eine Stratifizierung nach Geschlecht erforderlich ist.

Quellenangaben:

[1] PMID: 32378457
[2] PMID: 31544235
[3] PMID: 36386322

Offenlegungserklärung:

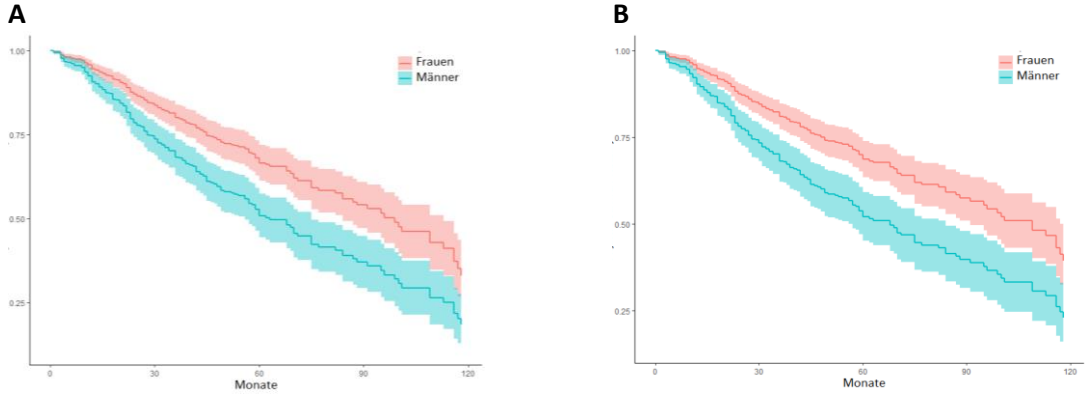
RABBIT wird derzeit gemeinsam von AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Fresenius Kabi, Galapagos, Hexal, Lilly, MSD, Pfizer, Samsung Bioepis, Sanofi Aventis, VIATRIS SANTE und UCB, sowie ehemals von Roche unterstützt. Die Studienleitung am DRFZ hat die volle akademische Freiheit.

Tabelle: Patientencharakteristika stratifiziert nach Geschlecht zum Zeitpunkt der Dokumentation der HI

	Frauen	*Männer*
N	473	245
Alter, Jahre	70,4 ± 9,5	68,7 ± 10,4
Krankheitsdauer, Jahre	15,2 ± 11,6	10,5 ± 9,0
Rheumafaktor positiv	314 (66,4)	160 (65,3)
DAS28-BSG	4,5 ± 1,4	4,3 ± 1,6
FFbH, 0-100%	49,1 ± 23,8	59,5 ± 25,6
CRP, mg/l	14,5 ± 23,2	15,7 ± 19,1
Glukokortikoiddosis ≥10 mg/d, %	66 (14,0)	29 (11,8)
Tumornekrosefaktor-Inhibitoren	146 (30,9)	82 (33,5)
T-Zell-Kostimulations-Hemmer	40 (8,5)	32 (13,1)
B-Zell-Depletion	69 (14,6)	27 (11,0)
IL-6-Inhibitor	44 (9,3)	26 (10,6)
JAK-Inhibitoren	31 (6,6)	13 (5,3)
Konventionelle Basistherapie	105 (22,2)	48 (19,6)
Keine DMARD Therapie	38 (8)	17 (6,9)
Anzahl der Komorbiditäten	5,8 ± 3,0	6,2 ± 3,3
Koronare Herzerkrankung	164 (34,7)	127 (51,8)
Diabetes	134 (28,3)	79 (32,2)
Hyperlipoproteinämie	130 (27,5)	80 (32,7)
Chronische Lungenerkrankung	95 (20,1)	65 (26,5)
Chronische Nierenerkrankung	150 (31,7)	92 (37,6)
Chronische Lebererkrankung	29 (6,1)	28 (11,4)
Osteoporose	216 (45,7)	61 (24,9)

Angabe als Anzahl (Prozent) oder Mittelwerte ± Standardabweichung.
DMARD: “disease-modifying antirheumatic drug”

Abbildung: Adjustierte Überlebenszeitkurven, stratifiziert nach Geschlecht. A: adjustiert für Alter; B: adjustiert für Alter, Dauer der RA-Erkrankung, Rheumafaktor, FFbH, Glukokortikoiddosis (>=10), CRP, Jahr der Dokumentation der HI (≤2012 vs. >2012), DMARD-Behandlung als kumulative Exposition in Monaten geteilt durch Anzahl der gesamten Beobachtungsmonate, koronare Herzerkrankung, Osteoporose, chronische Nieren-, Leber- und Lungenerkrankung.



Epidemiologie & Versorgungsforschung

EV.11

DELIVER-CARE - qualitative Evaluation der MFA-Sprechstunde als neue Versorgungsform

Juliana Hoeper[1 2], Kathrin Damm[1 2], Kristine Kreis[2 3], Nicolas Pardey[2 4], Jan Zeidler[2 4], Katharina Achtert[5], Sebastian Liersch[6], Torsten Witte[3], Kirsten Hoeper[3]

[1]Leibniz Universität Hannover, Institut für Versicherungsbetriebslehre, Hannover, Deutschland
[2]Center for Health Economics Research Hannover, Hannover, Deutschland
[3]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie , Hannover, Deutschland
[4]Leibniz Universität Hannover, Institut für Gesundheitsökonomie, Hannover, Deutschland
[5]inav - privates Institut für angewandte Versorgungsforschung GmbH, Berlin, Deutschland
[6]AOK Niedersachsen - Die Gesundheitskasse, Hannover, Deutschland

---

Einleitung:

Das primäre Ziel der DELIVER-CARE Studie ist die Entwicklung und Evaluation eines disziplinen-übergreifenden generischen Modells für die Delegation ärztlicher Tätigkeiten an medizinische Fachangestellte (MFA) bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen in der ambulanten Versorgung. Krankheitsbilder aus der Rheumatologie (z.B. rheumatoide Arthritis), der Dermatologie (Psoriasis) und der Gastroenterologie (chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) wurden aufgenommen. Für eine funktionierende Implementierung in die Regelversorgung muss jedoch auch die Akzeptanz der MFA-Sprechstunde auf Seiten der Ärzte, MFAs und Patienten gegeben sein.

Methoden:

Zur Evaluation der Prozesse wurden teilstrukturierte Leitfadeninterviews geführt und die pseudonymisierten Transkripte analysiert. Ärzte, MFAs und Patienten aus Interventions- und Kontrollgruppe aller Fachrichtungen wurden interviewt. Die Transkripte wurden von zwei Mitarbeitern unabhängig voneinander in MAXQDA codiert und induktiv sowie deduktiv analysiert.

Ergebnisse:

Von insgesamt 57 teilnehmenden Praxen waren 28 aus der Rheumatologie, mit 449 von insgesamt 602 rekrutierten Patienten. Im Jahr 2022 wurden 61 Interviews geführt. Erste Ergebnisse der Rheumatologie zeigen die Motivation hinter der Delegation auf Seiten der Ärzte (n=14). Am häufigsten genannt wurde die Erhöhung der Patientenzahl, Wertschätzung / Anerkennung der MFAs, sowie die Verbesserung der Patientenbetreuung. Der Zusatzgewinn der durch die Delegation entstanden ist, spiegelt die initiale Motivation wider. Die Ärzte berichteten auch über Herausforderungen der Implementierung von Delegation. Für die MFAs (n=11) entsteht sowohl

durch das eigenständige Arbeiten und die zusätzliche Verantwortung als auch durch die intensivere Betreuung der Patienten ein Mehrwert. Auf Seiten der Patienten (n=18) war die zusätzliche Zeit sowie das Gespräch auf Augenhöhe mit einem Behandler ein erheblicher Zusatzgewinn.

Schlussfolgerung:

Das übergreifende Ziel ist die Implementierung der neuen Versorgungsform in die Regelversorgung. Zusätzlich zu den Ergebnissen aus der klinischen Studie ist die Akzeptanz dieser erweiterten Form der Behandlung aller beteiligten Gruppen maßgeblich für eine funktionierende Umsetzung. Die vorläufigen Ergebnisse der Analyse der Interviews aus dem Fachbereich der Rheumatologie zeigen, dass sowohl Ärzte, als auch MFAs und Patienten zufrieden sind und die MFA-Sprechstunde nach Ende der Studie beibehalten möchten. Auf ärztlicher Seite werden mehr Ressourcen für neue und kompliziertere Patienten frei, auf Seiten der MFAs werden die Verantwortung, sowie steigende Wertschätzung des Berufsbildes betont, während von Patienten der längere zeitliche Austausch mit ihren Behandlern positiv gesehen wird.

Offenlegungserklärung:

KH: Abbvie, Chugai, Novartis, Lillly, Celgene, UCB, Sandoz Hexal, Sanofi Gilead
JH, KD, KK, NP, JZ, KA, SL, TW: keine

Epidemiologie & Versorgungsforschung

EV.12

Beginn der Behandlung mit einem Januskinase-Inhibitor vor und nach den Sicherheitswarnungen: Veränderungen bei den Merkmalen von Patienten mit rheumatoider Arthritis

Doreen Huschek[1], Peter Herzer[2], Angela Zink[3], Martin Feuchtenberger[4], Anja Strangfeld[1 5]

[1]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin, Deutschland
[2]Rheumatologe, München, Deutschland
[3]Wissenschaftlicher Beirat, Berlin, Deutschland
[4]InnKlinikum, Altötting, Deutschland
[5]Charité Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland

Einleitung:

In den Jahren 2019, 2020 und 2021 haben die europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden Warnungen vor dem Auftreten von venösen Thromboembolien, schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen und Malignomen im Zusammenhang mit dem Januskinase-Inhibitor (JAKi) Tofacitinib herausgegeben und Änderungen der Kennzeichnung gefordert. Ziel der Analyse war zu untersuchen, ob sich die Merkmale von Patienten mit rheumatoider Arthritis, die eine JAKi-Therapie beginnen gegenüber Patienten unter einer neu begonnenen Biologika-Therapie vor und nach den Sicherheitswarnungen unterscheiden.

Methoden:

Berücksichtigt wurden Daten von Patienten, die zwischen 01/2017 und 04/2022 mit einer JAKi- oder Biologika-Behandlung im RABBIT-Register begannen. Logistische Regressionsanalysen wurden verwendet, um Unterschiede in den Merkmalen von Patienten zu zeigen, die eine JAKi-Behandlung in drei Jahreskohorten begannen: 2017, dem Jahr, in dem JAKis in Deutschland verfügbar wurden, 2019 vor den Sicherheitswarnungen der EMA und 2021. In jedem Jahr wurden nur die ersten Behandlungsepisoden jedes JAKis, TNF-Inhibitors, Interleukin-6-Inhibitors oder einer B/T-Zell-Therapie berücksichtigt. Frühere Behandlungsepisoden waren möglich. Die Regressionsanalysen berücksichtigten Korrelation zwischen Messungen der gleichen Patienten. 2017 wurden 549 JAKi- versus 2510 bDMARD-Behandlungsepisoden berücksichtigt, 2019 674 versus 2233 und 2021 700 versus 1296 Episoden.

Ergebnisse:

Die Patientenmerkmale zu Behandlungsbeginn veränderten sich im Beobachtungszeitraum. Im Jahr 2017 erhielten Patienten, die eine JAKi-Therapie begannen, im Vergleich zu Patienten, die ein

Biologikum begannen, eine höhere Anzahl vorheriger b/ts DMARDs, hatten einen schlechteren Gesundheitszustand und wiesen mit größerer Wahrscheinlichkeit Komorbiditäten wie Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, Diabetes, Hyperlipoproteinämie, Thrombose, Malignität oder Lymphome auf. 2019 waren Patienten, die eine JAKi-Therapie begannen mit geringerer Wahrscheinlichkeit Frauen, hatten einen schlechteren Gesundheitszustand und erhielten eine Dosis von weniger als 10 mg Glukokortikoide als keine. Nach den Sicherheitswarnungen 2021, waren die Patienten, die eine JAKi-Therapie begannen älter, hatten einen schlechteren Gesundheitszustand, zuvor eine höhere Anzahl b/tsDMARDs erhalten, schätzten ihren Gesundheitszustand schlechter ein und erhielten seltener hohe Glukokortikoiddosen. Obwohl nicht signifikant, war die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit Begleiterkrankungen ein JAKi erhielten, numerisch geringer.

Schlussfolgerung:

Die Analysen zeigen, dass nach der JAKi-Einführung 2017 Komorbiditäten die Wahrscheinlichkeit erhöhten, JAKis als neue Behandlungsoption zu erhalten. Im Jahr 2021 erhielten Patienten mit schlechterem Gesundheitszustand und mehr vorangegangenen Therapien eher JAKis, aber nicht diejenigen mit Komorbiditäten. Diese Entwicklung zeigt, dass Rheumatologen in Deutschland die Sicherheitsempfehlungen folgen und bei der Verschreibung von JAKis die Krankheitslast und die Risikofaktoren der Patienten berücksichtigen.

Tabelle: Odds Ratios der logistischen Regressionen für den Therapiebeginn mit JAKi im Vergleich zu bDMARD in den Jahren 2017, 2019, 2021

	Jahr des Therapiebeginns		
	2017	2019	2021
	OR LogReg (95%CI)		
Ref: Alter <50			
50-65	1,00 (0,77-1,31)	1,27 (0,99-1,64)	1,50 (1,14-1,97)
65+	0,81 (0,60-1,10)	1,15 (0,86-1,53)	1,51 (1,11-2,05)
Geschlecht (m vs. f)	0,96 (0,76-1,20)	0,74 (0,60-0,91)	1,03 (0,83-1,26)
Relevante Komorbiditäten*	1,37 (1,10-1,70)	1,16 (0,96-1,40)	0,86 (0,70-1,06)
Rheumafaktor/Anti-CCP-Antikörper positiv	0,95 (0,76-1,19)	0,98 (0,13-1,20)	1,16 (0,93-1,45)
Krankheitsdauer in Jahren	0,99 (0,98-1,00)	0,99 (0,98-1,00)	1,00 (0,99-1,01)
#vorheriger b/tsDMARDs	1,37 (1,30-1,44)	1,02 (0,98-1,07)	1,18 (1,12-1,25)
Arzt Global Health (0-10)	1,16 (1,10-1,22)	1,09 (1,04-1,14)	1,08 (1,03-1,13)
Patient Global Health (0-10)	0,95 (0,89-1,01)	1,02 (0,97-1,08)	0,95 (0,90-1,00)
FFbH	1,00 (0,99-1,00)	1,00 (0,99-1,00)	1,00 (0,99-1,00)
Ref: 0mg/d Glukokortikoiddosis			
>0-<10mg/d	0,89 (0,70-1,12)	1,27 (1,05-1,54)	1,01 (0,83-1,24)
>=10mg/d	0,75 (0,54-1,03)	1,01 (0,75-1,37)	0,70 (0,50-0,98)

**≥1 Komorbiditäten, die in den Sicherheitshinweisen genannt werden (Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, Diabetes, Hyperlipoproteinämie, Thrombose, bösartige Erkrankungen, Lymphome)*

Offenlegungserklärung:

RABBIT wird derzeit gemeinsam von AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Fresenius Kabi, Galapagos, Hexal, Lilly, MSD, Pfizer, Samsung Bioepis, Sanofi Aventis, VIATRIS SANTE und UCB, sowie ehemals von Roche unterstützt. Die Studienleitung am DRFZ hat die volle akademische Freiheit.

Epidemiologie & Versorgungsforschung

EV.13

Einfluss von Umgebungstemperatur und Luftfeuchtigkeit auf Gelenkschmerz und Gelenkschwellung bei Rheumatoider Arthritis – womit müssen unsere Patienten bei fortschreitendem Klimawandel rechnen?

Tim Filla[1], Gamal Chehab[1], Jutta Richter[1], Hasan Acar[1], Jörg Distler[1], Oliver Sander[1]

[1]Hiller Forschungszentrum Rheumatologie der Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Rheumatologie, Düsseldorf, Deutschland

---

Einleitung:

Viele Menschen berichten über eine Beeinflussung ihrer muskuloskelettalen Beschwerden durch das Wetter aber es gibt es wenig Evidenz für vorhersehbare Einflüsse auf Gelenkschmerz und -Schwellung. Methodische und regionale Unterschiede erschweren die Übertragbarkeit. Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von Temperatur und Luftfeuchtigkeit auf Gelenkschwellungen und Druckschmerz unserer Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) darzustellen, auch um Prognosen für einen Klimawandel erstellen zu können.

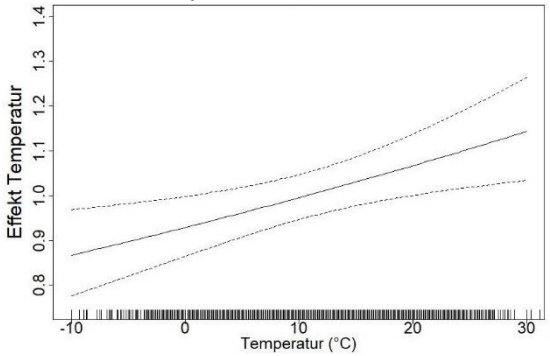
Methoden:

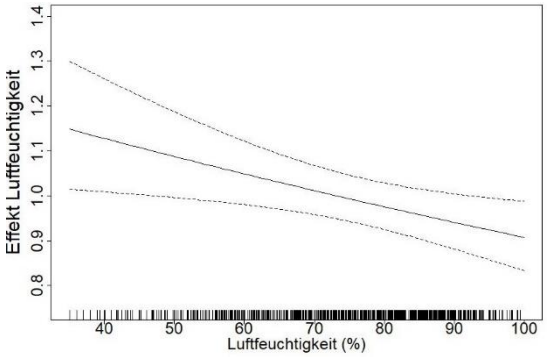
Die standardisiert erhobenen Daten zu Druckschmerz (TJ) und Schwellung (SJ) der Fingergrund- und Mittelgelenke unserer RA-Kohorte wurden mit den über Postleitregionen gewonnenen regionalen Wetterdaten zu Durchschnittstemperatur und Luftfeuchtigkeit zum Untersuchungstag sowie den 5 Tagen vor dem Untersuchungstag modelliert.

Ergebnisse:

1672 RA Patient*innen mit 14785 Visiten wurden in 18 Jahren dokumentiert (Mittleres Alter 57.7 Jahre, 74.6% Weiblich, 1,25 TJ 1,24 SJ, 67.0 % hatten zum Untersuchungszeitpunkt kein TJ und 64.0% kein SJ). Die mittlere Temperatur lag bei 11°C (-10°C-31°C), die mittlere Luftfeuchtigkeit bei 76% (33%-99%).
Die RA-Kohorte zeigt einen temperaturabhängigen linearen Anstieg der SJ um den Faktor 1.05 je 10°C für den Bereich -10°C bis + 30°C aber kein Einfluss der Temperatur auf TJ. Bezüglich der Luftfeuchtigkeit sehen wir einen linearen Abfall der SJ und TJ um den Faktor 0.96 je 10%-iger Zunahme der Luftfeuchtigkeit. Diese Tendenz zeigt sich auch, wenn die Durchschnittswerte der 5 Tage vor der Untersuchung als Einflussgrößen gewählt werden.

Die Abbildung zeiget den berechneten Einfluss der Temperatur und der Luftfeuchtigkeit auf Gelenkschwellung (SJ) als Faktor und das dazugehörige Konfidenzintervall. Die vertikalen Striche auf der X-Achse entsprechen den dokumentierten Messungen.





Schlussfolgerung:

Die ambulante Kohorte einer gut medikamentös kontrollierten RA zeigt eine lineare Zunahme geschwollener, nicht aber druckschmerzhafter Gelenke abhängig von einer Zunahme der Umwelttemperatur und Abnahme der Luftfeuchtigkeit. Ein drohender Anstieg der Temperatur und längere Trockenperioden lassen damit eine Zunahme der Krankheitsaktivität der RA befürchten. Große Kohorten sind nötig, um valide Prognosen generieren zu können. Weitere multivariante Auswertungen unserer Ambulanzkohorten und der Gelenkuntersuchungen aus der Normalpopulation (NAKO) sind geplant.

EV.14

Incidence, Prevalence and Management of Systemic Lupus Erythematosus in 4 Cohorts: a German Claims Data Analysis

Eva Schrom[3], Tobias Alexander[5], Marcus Schulte[1], Tarcyane Garcia[2], Philipp Sewerin[4], Julia Borchert[2]

[1]Amgen GmbH, Medical Affairs, München, Deutschland
[2]Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung , Analytic, Leipzig, Deutschland
[3]Amgen GmbH, Health Economics and Outcomes Research, München, Deutschland
[4]UKD – Heinrich-Heine-University Düsseldorf Medical Faculty, Department and Hiller Research Unit for Rheumatology, Düsseldorf, Deutschland
[5]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Deutschland

---

Background:

Disease course and drug selection in SLE strongly depend on the type of organ involvement, as demonstrated for patients with lupus nephritis (LN) or central nervous system (CNS) involvement [1,2]. Therefore, it is of interest to study epidemiologic data of SLE with/without LN and CNS involvement separately. During the last years, introduction of biologics has improved disease burden and prognosis for these patients. However, efficacy was primarily demonstrated in randomized controlled trials, and the evidence in the real-world setting limited.

Methods:

In this retrospective claims data analysis, 3017 adult patients diagnosed with SLE were separated into those without kidney or CNS involvement, with LN or CNS only, and with LN and CNS manifestations between January 2012 and December 2019. Their incidence and prevalence were investigated and extrapolated to the German statutory health insurance population. Out of these, 941 incident patients identified from January 2012 to December 2017 were analyzed for current treatment practice according to guidelines [3]. Steroid use and SLE severity were investigated for up to 3 sequences of therapy (SOTs), as previously described [2,4]. Biologics available in Germany in the period of data collection were belimumab and rituximab (off-label).

Results:

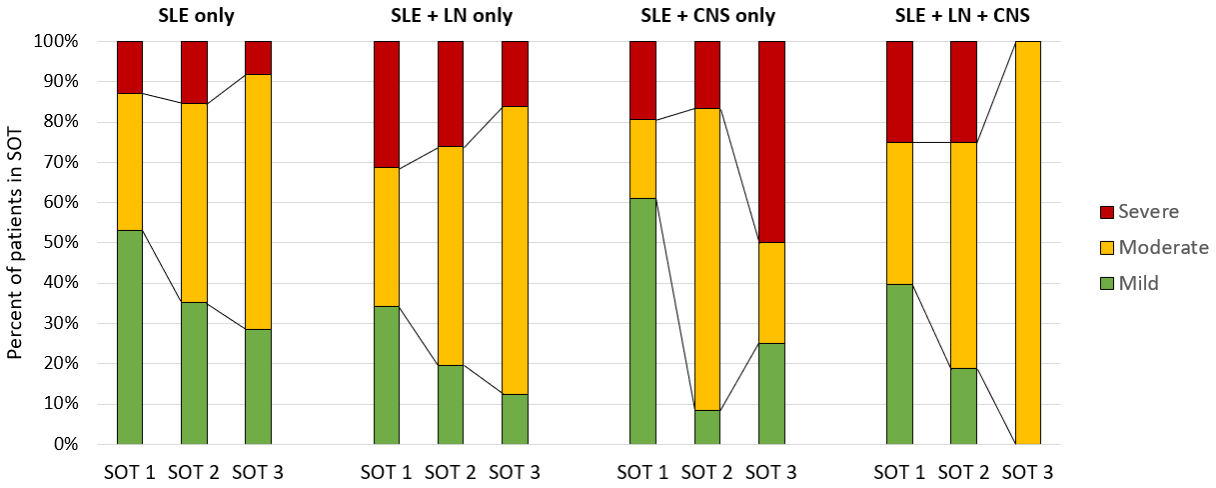
With notable year-to-year fluctuations, incidence rates were stable across the 4 selected cohorts in Germany between 2012 and 2019. In contrast, prevalence rates increased for all 4 cohorts, around 40% for the SLE only and LN cohorts, and up to 100% for the cohorts with CNS lupus (Table 1). Over time, with progression along sequence of therapy, the percentage of mild disease severity decreased

(Figure 1). While corticosteroid use was stable across SOTs in SLE only patients, a continuous reduction to lower doses was noted for SLE patients with kidney or CNS involvement.

Table 1. Incidence and prevalence per cohort and year

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Incidence (per 100.000 population)								
SLE only	4.31	5.10	4.94	6.06	5.68	5.13	4.65	4.84
SLE + LN only	3.32	2.52	2.92	3.20	2.27	2.96	3.48	2.40
SLE + CNS only	0.70	0.66	0.80	0.40	0.82	0.96	0.61	0.71
SLE + LN + CNS	0.50	0.56	0.65	0.73	0.63	0.92	0.53	0.91
Prevalence (per 100.000 population)								
SLE only	19.15	20.70	22.36	24.08	25.12	25.62	25.40	26.61
SLE + LN only	17.06	18.02	19.40	20.10	20.59	22.29	24.32	24.28
SLE + CNS only	1.55	1.96	2.17	2.46	3.22	3.20	3.24	4.09
SLE + LN + CNS	2.70	2.98	3.49	3.31	3.50	4.75	4.42	4.87

Figure 1. Disease severity across sequences of therapy (SOT) and cohorts



Conclusions:

Incidence of SLE is stable, while prevalence is increasing regardless of organ involvement among German patients with statutory health insurance. Our data demonstrate that despite availability of biologics and efforts of corticosteroid reduction, patients across all cohorts progress in their disease severity, indicating a still high potential unmet need for more effective treatments in this disease.

References:

[1] Muscal E, et al. *Neurol Clin.* 2010;28(1):61-73.
[2] Moroni G, et al. *Front. Nephrol.* 2022;2:984613.
[3] Fanouriakis A, et al. *Annals Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):736-745.
[4] Schwarting A, et al. *Rheumatol Ther.* 2021;8:375-393.

Disclosure Statement:

This study was funded by Amgen GmbH.
TA: Speaker/Lecturer for: Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, GSK, Lilly, Medac and Roche; Consultant for: Abbvie, Amgen, Bayer, GSK, Lilly; Research/Grant support from: Amgen, Janssen, Miltenyi
PS: Speaker/Lecturer for: AXIOM Health, AMGEN, AbbVie, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Chugai Pharma Marketing Ltd. / Chugai Europe, Deutscher Psoriasis-Bund, Gilead Sciences, Galapagos, Hexal Pharma, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Lilly / Lilly Europe / Lilly Global, medi-login, Mediri GmbH, Novartis Pharma, Onkowissen GmbH, Pfizer, Roche Pharma, Rheumazentrum Rhein-Ruhr, Sanofi-Genzyme, Spirit Medical Communication, Swedish Orphan Biovitrum, UCB Pharma
Consultant for: AXIOM Health, AMGEN, AbbVie, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Chugai Pharma Marketing Ltd. / Chugai Europe, Deutscher Psoriasis-Bund, Gilead Sciences, Galapagos, Hexal Pharma, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Lilly / Lilly Europe / Lilly Global, medi-login, Mediri GmbH, Novartis Pharma, Onkowissen GmbH, Pfizer, Roche Pharma, Rheumazentrum Rhein-Ruhr, Sanofi-Genzyme, Spirit Medical Communication, Swedish Orphan Biovitrum, UCB Pharma
Research/Grant support from: Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), AMGEN, AbbVie, BMS, Celgene, Chugai, Deutscher Psoriasis-Bund, Janssen-Cilag, Lilly, Novartis, Roche, Rheumazentrum Rhein-Ruhr, UCB Pharma
JB, TG: Employees of WIG2 GmbH;
MS, ES: Employees of Amgen GmbH; Shareholders of Amgen Inc.

Epidemiologie & Versorgungsforschung

EV.15

Augmented Reality - virtuelle Patienten in der rheumatologischen Lehre

Alexander Pfeil[1], Philipp Klemm[2], Axel Hueber[3], Tobias Hoffmann[1], Peter Oelzner[1], Tobias Weise[4], Ulf Müller-Ladner[2], Uwe Lange[2], Gunter Wolf[1], Georg Schett[5], David Simon[5], Arnd Kleyer[5]

[1]Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, Deutschland
[2]Justus-Liebig-Universität Gießen, Campus Kerckhoff, Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bad Nauheim, Deutschland
[3]Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg, Abteilung Rheumatologie, Nürnberg, Deutschland
[4]BioControl Jena, Jena, Deutschland
[5]Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3 - Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Deutschland

---

Einleitung:

Traditionell besteht die Lehre an medizinischen Fakultäten aus Vorlesungen, Seminaren und Praktika. Augmented Realitly (AR) stellt die computer-gestützte Darstellung von virtuellen Objekten in der realen Welt dar. Basierend auf der AR können virtuelle Patienten in die medizinische Ausbildung integriert werden. Ziel dieser Multicenterstudie ist die Evaluierung eines neuen AR-basierten Lehrkonzepts mit virtuellen Patienten, welche an einer rheumatoiden Arthritis (RA), Psoriasisarthritis (PsA) oder Spondyloarthritis (SpA) erkrankt sind.

Methoden:

347 Studierende von vier medizinischen Fakultäten in Deutschland evaluierten das Lehrkonzept in Form eines Praktikums. Das Praktikum war in einen theoretischen und einen praktischen Teil untergliedert. Im theoretischen Teil erfolgte die Vermittlung der Kenntnisse zur Klinik, Diagnostik und Therapie der RA, PsA und SpA. Anschließend wurden im praktischen Teil jeweils ein Patientenfall inklusive der rheumatologischen Anamnese, Laborparameter, Krankheitsaktivitätsscores, Bildgebung und Therapie zur RA, PsA und SpA mittels AR dargestellt. Hierzu wurde von allen Studierenden die App Rheumality Go (Eli Lilly, Version 1.3.7, Bad Homburg, Germany) auf dem eigenen Smartphone installiert und die AR-Fälle wurden gemeinsamen mit dem Referierenden besprochen. Die Evaluation erfolgte am Ende des Praktikums mittels eines speziell entworfenen Fragebogens. Ziel war es die Umsetzbarkeit und den potentiellen Nutzen des Konzepts zu untersuchen.

Ergebnisse:

Für 99% der Studierenden war der Theorieabschnitt als Repetitorium für die Erkrankungsbilder RA, PsA sowie SpA in Kombination mit der AR hilfreich, die Erkrankungen zu verstehen. Eine Erweiterung des Wissens bezüglich der RA, PsA und SpA erreichten 92% der Studierenden. Aus studentischer Sicht (85%) sind die Erkrankungsbilder in der AR adäquat dargestellt. Die Steuerung der App (92%) wird als intuitiv angesehen. Auf einer Skala zwischen 0 und 10 (10 am besten) wird die App im Mittel mit 8,5 Punkten bewertet. 82% der Studierenden wünschen sich mehr virtuellen Unterricht am Krankenbett und von 70% wird die App zu Hause zur Wiederholung des Lernstoffes eingesetzt.

Schlussfolgerung:

Diese multizentrische Studie zeigt, dass die rheumatologische Lehre durch virtuelle Hilfsmittel wie die AR sinnvoll ergänzt werden kann. Medizinstudierende bewerten die AR als ein innovatives und vielversprechendes Lehrkonzept, was auch zu einem besseren Verständnis entzündlich-rheumatischer Erkrankungen führen könnte.

Epidemiologie & Versorgungsforschung

EV.16

Rheuma-VOR: Die Entwicklung psychischer Parameter von Patient:innen mit Psoriasis-Arthritis im Rahmen von Rheuma-VOR

Eva Wendt[1], Matthias Dreher[1], Andreas Schwarting[1 2]

[1]Universitätsmedizin Universität Mainz, Mainz, Deutschland
[2]RZ Rheumazentrum Rheinland-Pfalz GmbH, Bad Kreuznach, Deutschland

---

Einleitung:

Rheuma-VOR ist eine prospektive, multizentrische Proof-of-Concept-Netzwerkstudie für die Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität durch koordinierte Kooperation (1). Ziel ist es, Patient:innen mit den drei Erkrankungsbildern Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis (PsA) und Spondyloarthritis innerhalb der forcierten 12 Wochen bzw. so schnell wie möglich zu diagnostizieren und zielgerichtet zu therapieren (2). Im Rahmen des Projekts erfolgte eine Analyse der Krankheitsaktivität und der psychischen Parameter zum Zeitpunkt des Einschlusses und im Verlauf nach einem Jahr.

Methoden:

In Rheuma-VOR wurden Patient:innen, bei denen eine PsA erstmals diagnostiziert wurde, die über 18 Jahre alt und therapienaiv waren, eingeschlossen. Zu beachten ist, dass eine hohe therapeutische Schnittmenge von Psoriasis (PSO)-Patienten zu PsA-Patienten besteht. Circa 30% der PSO-Patienten entwickeln im Verlauf eine PsA (3).
Bei Einschluss sowie nach einem Jahr füllten Ärzt:innen und Patient:innen jeweils einen krankheitsspezifischen Fragebogen aus. Bei den Patient:innen wurden allgemeine Stammdaten, Krankheitsaktivität, Depression, Wohlbefinden und Fatigue durch standardisierte Scores abgefragt (DLQI, PHQ-9, WHO-5, FACIT-F, EQ-5D). Die behandelnden Ärzt:innen erhoben neben Kerndokumentation und Laborbefunden die Krankheitsaktivität mittels DAS28 und SDAI, LEI und KOF (2).
Es wurden der Zeitpunkt von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung sowie die Korrelation von Krankheitsaktivität und psychischen Parametern und die Entwicklung der Parameter von Visite 1 zu Visite 2 bei frühzeitigem Therapiebeginn analysiert.

Ergebnisse:

Zwischen Juni 2017 und Dezember 2020 wurden insgesamt 409 Patient:innen mit PsA in Rheuma-VOR eingeschlossen, darunter 176 mit Follow-up. Der mittlere Zeitraum der Beschwerdedauer lag bei 2,43 Jahren, der Zeitraum zwischen Anmeldung durch die zuweisenden Ärzt:innen und

Sprechstundentermin beim Rheumatologen betrug durchschnittlich 37,59 Tage, bis zur Sichtungssprechstunde vergingen im Mittel 16,68 Tage.
Alle erfassten Parameter zeigten im Verlauf von einem Jahr eine positive Entwicklung (p<0,01). Nach einem Jahr befanden sich 53% der Patienten in Remission (DAS28).

Schlussfolgerung:

Anhand der ersten Ergebnisse scheint sich herauszukristallisieren, dass Patienten, bei denen eine Therapie frühzeitig initiiert wurde, zum Großteil zügig in Remission geführt werden können. Dies wird dadurch bestätigt, dass weniger Hautanteil von psoriatischen Erscheinungen betroffen ist und der Anteil an Enthesitiden zurückgeht (vgl. DLQI, KOF, LEI). Das Wohlbefinden und die Depressivität hat sich im Verlauf eines Jahres signifikant verbessert (vgl. FACIT-F, PHQ-9, WHO-5).

Quellenangaben:

1 Benesova K, Lorenz HM, Lion V, Voigt A, Krause A, Sander O, et al. Früh- und Screeningsprechstunden: Ein notwendiger Weg zur besseren Frühversorgung in der internistischen Rheumatologie? Zeitschrift für Rheumatologie. 2019;78(8):722-42.

2 Schwarting A, Dreher M, Assmann G, Witte T, Hoeper K, Schmidt RE. Experiences and results from Rheuma-VOR. Z Rheumatol. 2019;78(8):743-52.

3 Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013;69(5):729-35.

Offenlegungserklärung:

Kein Interessenskonflikt.

Epidemiologie & Versorgungsforschung

EV.17

Assoziationen von Lebenstilfaktoren und Lebensqualität bei Arthritiden:Erste Daten aus der prospektiven MeRLiN-Studie

Stefan Vordenbäumen[1 6], Diana Vossen[1 5], Christine Peine[2], Felix Lang[2], Dmytro Fedkov[2 4], Roj Bascho[6], Falk Schumacher[3 7]

[1]St. Elisabeth-Hospital Meerbusch-Lank, Rheumatologie, Meerbusch, Deutschland
[2]Midaia GmbH, Heidelberg, Deutschland
[3]Krankenhaus Porz am Rhein gGmbH, Abteilung für Rheumatologie, Köln, Deutschland
[4]Bogomolets Nationale Medizinische Universität Kiew, Innere Medizin 3, Kiew, Ukraine
[5]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland
[6]UKD - Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie, Düsseldorf, Deutschland
[7]Universität Witten/Herdecke, Departement Humanmedizin, Witten, Deutschland

---

Einleitung:

Die MeRLiN-Studie ist eine prospektive, app-basierte, multizentrische Kohortenstudie, in der Lebensstilfaktoren und Lebensqualität (HRQoL) app-basiert mit Krankheitsaktivitätsdaten erhoben werden. In dieser ersten Analyse werden Assoziationen von Lebensstilfaktoren mit der HRQoL untersucht.

Zielsetzung:

Bewertung der Assoziationen von HRQoL mit Schmerzen, psychischer Gesundheit, Behinderung und Einhaltung der mediterranen Diät bei Patienten/innen mit rheumatoider Arthritis (RA) und axialer Spondyloarthritis (axSpA, einschließlich Psoriasis-Arthritis [PsA]).
Methoden: Daten von Patienten/innen mit RA, SpA/ PsA wurden in der Klinik für Rheumatologie des Krankenhaus Porz am Rhein und im Rheinischen Rheumazentrum Meerbusch mit Hilfe der Mida Rheuma App (CE-zertifizierte mobile Anwendung, Midaia GmbH, Deutschland) vom 01.06.2022 bis 31.01.2023 erhoben. Die anonymisierten Daten der Patienten/innen wurden für die Analyse extrahiert.

Ergebnisse:

Von 217 Patienten/innen (139 RA, 23 axSpA, 45 PsA, 10 - eine Kombination aus zwei Arthritiden; 67,3 % der Patienten waren weiblich und 32,7 % - männlich; das Durchschnittsalter betrug 53,7 ±12,1 Jahre), füllten 207 den SF-36-Fragebogen und PPAIN aus, 204 - MEDAS und PHQ-4, und 197 - HAQ. Der mittlere SF-36-Gesamtwert, MCS und PCS lagen bei 52,9±21,3, 57,1±23,1 und 48,7±23,6; PPAIN, PHQ-4, HAQ und MEDAS lagen bei 3,78±2,44, 3,30 ±2,57, 0,81±0,62 bzw. 5,97±2,16.

Die stärksten negativen Korrelationen wurden für den HAQ nachgewiesen: mit SF-36 und PCS (r=-0,700, p<0,001 und r=-0,748, p=0,001) und für den PHQ-4 mit MCS (r=-0,766, p<0,001). Der HAQ wies auch eine mäßige negative Korrelation mit MCS auf (r=-0,528, p<0,001), und der PHQ-4 zeigte eine starke negative Korrelation mit dem SF-36 (r=-0,675, p<0,001) und eine mäßige negative Korrelation mit PCS (r=-0,481, p<0,001). Der PPAIN korrelierte negativ (starke, mäßige bzw. starke Korrelationen) mit SF-36, MCS und PCS (r=-0,672, p<0,001, r=-0,549, p<0,001 und r=-0,679, p=0,001).

Schlussfolgerung:

Der Grad der Behinderung zeigt eine starke Korrelation mit der HRQoL, Angst und Depressionen haben eine starke Assoziation zur psychischen Komponente der HRQoL. Eine Verhinderung von Krankheitsschaden und die Berücksichtigung von Depressionen und Angstzuständen könnten daher wichtige Komponenten zur Verbesserung der Lebensqualität bei Arthritis-Erkrankungen darstellen.

EV.18

Faktoren, die mit medikamentenbedingten Sorgen bei Frauen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zusammenhängen – eine Analyse des Rhekiss-Registers

Cornelia Glaser[2], Anja Strangfeld[1 7], Jutta Richter[5], Susanna Späthling-Mestekemper[4], Jörg Henes[3], Bernhard Eickhoff[1], Christof Specker[6], Rebecca Fischer-Betz[5], Yvette Meissner[1]

[1]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Freiburg, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie, klinische Immunologie und Autoimmunerkrankungen, Tübingen, Deutschland
[4]Rheumapraxis München-Pasing, München, Deutschland
[5]Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Rheumatologie & Hiller Forschungszentrum Rheumatologie, UKD, Medizinische Fakultät, Düsseldorf, Deutschland
[6]Kliniken Essen-Mitte, Klinik für Rheumatologie & Klinische Immunologie, Essen, Deutschland
[7]Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

Schwangerschaften bei Frauen mit chronischen Krankheiten sind oft von der Sorge um mögliche Komplikationen begleitet [1]. Für entzündlich-rheumatische Erkrankungen wurden bislang Umfragen und Interviews, aber keine Daten zur Quantifizierung dieser Sorgen veröffentlicht. Diese Analyse untersucht Bedenken hinsichtlich der Therapie bei Frauen mit entzündlich-rheumatischen Grunderkrankungen sowie deren Einflussfaktoren.

Methoden:

Das bundesweite, multizentrische, webbasierte Rhekiss-Register schließt Frauen mit verschiedenen Rheumaerkrankungen, die entweder eine Schwangerschaft planen (Kohorte 1) oder bereits schwanger sind (bis Schwangerschaftswoche 20; Kohorte 2), ein. Daten werden von Rheumatolog:innen und Patientinnen zu regelmäßigen Messzeitpunkten dokumentiert.
Es wurden Frauen ausgewählt, die die Frage zu Sorgen hinsichtlich der Schwangerschaft und kindlichen Gesundheit im Zusammenhang mit der medikamentösen Therapien beantwortet hatten. Antwortkategorien und Charakteristika der Patientinnen wurden deskriptiv analysiert, Einflussfaktoren, die mit den Ängsten zusammenhängen, mittels multivariabler ordinaler logistischer Regression unter Verwendung des proportionalen Odds-Modells und der Kombination beider Kohorten ermittelt. Fehlende Werte wurden durch für jede Kohorte separate einfache Imputation ersetzt.

Ergebnisse:

Zwischen 09/2015 und 10/2022 wurden insgesamt 2.240 Patientinnen eingeschlossen, davon 708 in Kohorte 1 und 1.532 in Kohorte 2. Von diesen wurden n=455 bzw. n=784 analysiert. Das Durchschnittsalter lag bei 32-33 Jahren, die durchschnittliche Krankheitsdauer bei 7-11 Jahren (Tabelle). Insgesamt 34% der Frauen in Kohorte 1 und 25% in Kohorte 2 gaben an, dass sie „sehr besorgt" sind (Tabelle, Abbildung). Die Antworten der Patientinnen variierten je nach Diagnose. Therapieumstellungen hatten den größten Einfluss auf den Grad der Besorgtheit (Odds Ratio 1,72 [95% Konfidenzintervall 1,38; 2,14]). Zudem waren eine moderat-schwer ausgeprägte Erkrankung (1,34 [1,17; 1,53]) und ein höherer RAID-Score signifikant assoziiert (pro 1-Punkt-Anstieg: 1,31 [1,24; 1,38]). Der RAID ist ein ursprünglich für die RA entwickeltes, inzwischen für alle entzündlich-rheumatischen Erkrankungen verwendetes, patientenberichtetes Instrument zur Bewertung der Krankheitslast (Skala 0-10) [2, 3]. Patientinnen, die bei Studieneinschluss bereits schwanger waren, waren weniger besorgt als solche, die eine Schwangerschaft planten (0,63 [0,51; 0,79]). Kein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen mütterlichem Alter (0,99 [0,97; 1,02]), Anzahl an früheren Schwangerschaften (1,09 [0,86; 1,39]) und Komorbiditäten (1,02 [0,89; 1,16]).

Schlussfolgerung:

Mindestens eine von vier Frauen mit entzündlich-rheumatischer Erkrankung ist aufgrund ihrer Medikation „sehr besorgt" über die Schwangerschaft und die Gesundheit ihres Kindes. Therapieumstellungen, moderate-schwere Erkrankung und ein höherer RAID-Score waren mit einem höheren Grad an Besorgnis assoziiert. Die Sorgen sollten ein wesentlicher Bestandteil der individuellen Beratung von Patientinnen sein, die entweder schwanger werden wollen oder bereits schwanger sind.

Quellenangaben:

1 Lange et al. [The experiences of chronically ill women in the time of pregnancy, birth and postnatal period - a review of qualitative studies]. Z Geburtshilfe Neonatol. 2015; 219(4):161-169.
2 Gossec et al. Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. Ann Rheum Dis 2011; 70(6):935-942.
3 Thiele et al. Is the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score a meaningful instrument for other inflammatory rheumatic diseases? A cross-sectional analysis of data from the German National Database. RMD Open. 2022; 8(2).

Offenlegungserklärung:

Rhekiss ist ein gemeinsames Forschungsprojekt des DRFZ Berlin und des Rheumazentrums Rhein-Ruhr e.V., Düsseldorf. YM: Vortragshonorare von Pfizer. BE: keine. CG: Vortragshonorare von UCB, Novartis, Pfizer, Galápagos; Forschungsförderung von UCB. JH: keine. JR: keine. SSM: Vortragshonorare von AbbVie, BMS, Galapagos, GSK, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, UCB; Beratungshonorare von AbbVie, Medac, Novartis. CS: Vortragshonorare von AbbVie, AstraZeneca, Boehringer, Bund Deutscher Internisten, Chugai, GSK, Janssen-Cilag, Rheumazentrum Rhein-Ruhr, Lilly, Med Update, MSD, Otsuka, Novartis, Pfizer, Rheumatologische Fortbildungsakademie, Roche, Sanofi, StreamedUp, Vifor; Beratungshonorare von AbbVie, Boehringer, Chugai, DRFZ, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Sobi, UCB. RFB: Vortragshonorare von Abbvie, Astra Zeneca, Biogen, BMS, Chugai,

GSK, Medac, MSD, Novartis, UCB; Beratungshonorare von BMS, GSK, Novartis, Otsuka, UCB. AS: Vortragshonorare von AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Janssen, Lilly, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB.

Tabelle: Charakteristika der Patientinnen stratifiziert nach Grad der Besorgtheit.

	Kohorte 1 (n=455)				**Kohorte 2 (n=784)**			
Grad der Besorgtheit	**Überhaupt nicht**	**Eher nicht**	**Ein wenig**	**Sehr**	**Überhaupt nicht**	**Eher nicht**	**Ein wenig**	**Sehr**
Anzahl Patientinnen	29 (6,4)	79 (17,4)	193 (42,4)	154 (33,8)	124 (15,8)	159 (20,3)	302 (38,5)	199 (25,4)
Alter in Jahren, MW (SD)	32,3 (4,0)	32,0 (3,8)	32,0 (4,4)	31,9 (4,4)	32,7 (4,2)	32,9 (3,9)	32,7 (4,3)	32,4 (4,3)
Krankheitsdauer in Jahren, MW (SD)	10,6 (9,3)	7,1 (7,0)	8,9 (8,0)	7,1 (7,4)	7,5 (7,0)	7,8 (6,2)	8,2 (7,3)	8,3 (6,9)
Moderat bis schwer ausgeprägte Erkrankung	10 (50,0)	33 (49,3)	96 (61,5)	76 (65,5)	33 (31,4)	61 (47,3)	145 (58,7)	110 (65,5)
RAID, MW (SD)	1,3 (1,3)	1,7 (1,6)	2,2 (1,9)	3,0 (2,2)	1,7 (1,7)	1,7 (1,7)	2,2 (1,8)	3,3 (2,3)
Krankheitsschub	3 (15,8)	4 (6,7)	15 (10,5)	42 (43,3)	4 (4,3)	4 (3,3)	19 (8,6)	29 (18,7)
Therapie-umstellungen *	9 (31,0)	31 (39,2)	112 (58,0)	96 (62,3)	29 (27,4)	47 (36,2)	125 (48,3)	85 (51,2)
Nulligravida**	15 (62,5)	52 (73,2)	111 (66,9)	88 (67,7)	55 (51,9)	65 (53,3)	141 (56,2)	95 (55,9)
Anzahl Komorbiditäten, MW (SD)	0,8 (0,9)	0,6 (0,8)	0,7 (1,0)	0,9 (1,0)	0,7 (0,8)	0,8 (0,9)	0,8 (1,0)	0,8 (1,0)

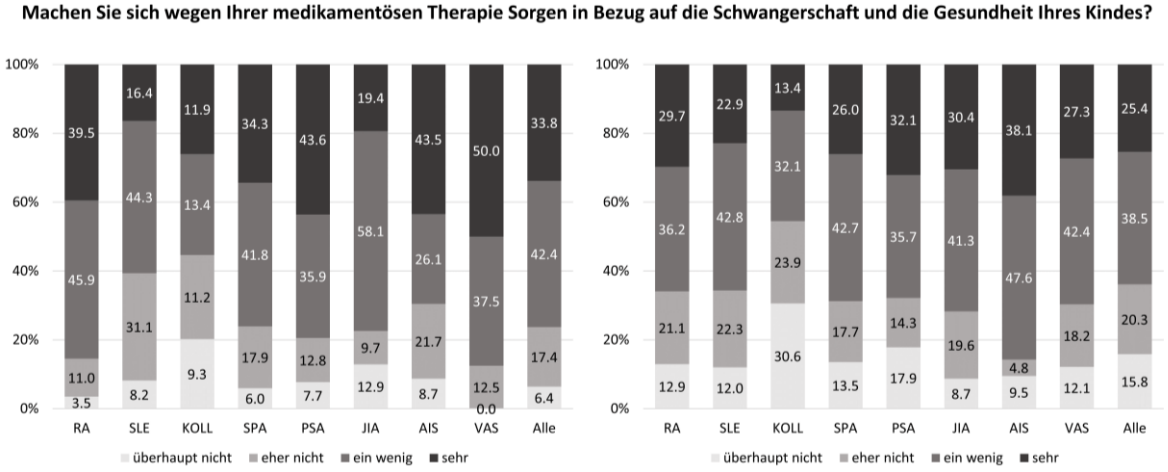
Darstellung von Anzahl (Prozent), sofern nicht anders angegeben.

Abkürzungen: MW, Mittelwert; RAID, Rheumatoid Arthritis Impact of Disease; SD, Standardabweichung.

**Therapieumstellungen entweder auf Grund des Kinderwunsches oder der Schwangerschaft.*

***Nulligravida: Frauen, die noch nie schwanger waren.*

Abbildung: Grad der Besorgtheit stratifiziert nach Kohorte und entzündlich-rheumatischer Diagnose.



Anzahl Patientinnen

RA	SPA	PSA	JIA	SLE	CTD	AIS	VAS	Total
172	67	39	31	61	54	23	8	455

RA	SPA	PSA	JIA	SLE	CTD	AIS	VAS	Total
232	96	56	46	166	134	21	33	784

Abkürzungen: AIS, Autoinflammatorisches Syndrom; CTD, Andere Kollagenosen; JIA, Juvenile idiopathische Arthritis ; PSA, Psoriasisarthritis; RA, Rheumatoide Arthritis; SLE, Systemischer Lupus Erythematosus; SPA, Spondyloarthritiden; VAS, Vaskulititden.

EV.19

Effects of a personalized interprofessional multimodal rheumatologic complex intervention in 109 patients: a monocentric prospective study

Maike Schnoor[2], Antje Müller[1], Meret Louise Dahlkamp[1], Gabriela Riemekasten[1], Peter Lamprecht[1], Sebastian Klapa[3]

[1]UKSH Lübeck, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Lübeck, Deutschland
[2]UKSH Lübeck, Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Lübeck, Deutschland
[3]Institut für Experimentelle Medizin, SMIM CAU Kiel, Kiel, Deutschland

---

Einleitung:

Multimodal rheumatic complex treatment (MRCT) which mainly reflects a special concept of in-patient physical treatment led to an improvement in pain management in patients with rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthritis (SpA) (1,2). This study aimed to determine the effects of MRCT in combination with personalized psychological and nutritional intervention.

Methoden:

To determine if a personalized expanded MRCT could improve the clinical course in patients, patient-reported outcomes (PRO), clinical activation scores and sera were analyzed in 109 participations [rheumatoid arthritis (RA) n=37; spondyloarthritis (SpA), n=46, psoriatic arthritis (PsA), n=26]. Clinical data (BMI, organ involvement, therapy), PRO [Visual analogue scale – pain (VAS), HAQ-II, PHQ-9, MFI, PsAID], disease activity scores (DAS-28, ASDAS), serological markers (hs-CRP) and functional scores (BASMI) were assessed at the time of starting expanded MRCT and after 15 days of daily standardized 300 min personalized intervention and 6 months after baseline.

Ergebnisse:

At baseline, no clinical differences between the patient groups were apparent. The reported pain at baseline correlated with increased value in HAQ-2 and DAS-28 only in RA and PsA [RA (HAQ-2: r2=0.4917, P=0.0031; DAS-28: 0.4321, P=0.0107); PsA (HAQ-2: r2=0.679, P=0.0003; DAS-28: r2=0.6716, P=0.0002)], in SpA only with ASDAS (r2=0.6271, P<0.0001). Expanded MRCT led to less pain in all groups (day 0 vs. 15: RA: 53.09±19.03 vs. 34.31±21.51, P<0.0001; PsA: 54.20±24.90 vs. 39.60±24.02, P=0.0004; SpA: 59.55±19.58 vs. 44.26±21.85, P<0.0001), especially in SpA the improvement expanded up to 6 months (P=0.0252). PHQ-9 and DAS-28 displayed reduced values after expanded MRCT in RA and PsA following the intervention [RA (PHQ-9: 8.42±5.30 vs. 5.31±4.89, P=0.0002; DAS-28: 3.64±0.92 vs. 2.72±0.88 P<0.0001); PsA (PHQ-9: 8.65±4.52 vs. 6.04±4.45, P=0.0016; DAS-28: 3.55±0.98 vs. 2.70±0.99, P<0.0001)]. In contrast to RA and PsA, in SpA the

improvement according to the ASDAS was still detectable after 6 months (day 0 vs. 15: 2.90±0.87 vs. 2.47±0.87, P=<0.0001; vs. 185: 2.21±0.75, P=0.0265).
Schlussfolgerung:

Personalized psychological and nutritional intervention increased the benefits of MRCT with respect to pain management and disease activity for RA, PsA and SpA patients. In the latter cohort, beneficial effects were observed over a time period of 6 months.

Quellenangaben:

1. Klemm P et al. Effects of multimodal rheumatologic complex treatment in patients with rheumatoid arthritis: a monocentric prospective study. Clin Exp Rheumatol. 2022 Jul;40(7):1343-1351
2. Klemm P et al. Multimodal rheumatologic complex treatment in patients with spondyloarthritis - a prospective study. Eur J Intern Med. 2021 Nov;93:42-49.

Offenlegungserklärung:

keine Interessenkonflikte

Epidemiologie & Versorgungsforschung

EV.20

Versorgungssituation von Vaskulitiden in Rheinland-Pfalz und dem Saarland

Andreas Schwarting[1], Matthias Dreher[1], Frederick Meier[1 1]

[1]Johannes Gutenberg - Universität, Mainz, Deutschland

Einleitung:

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, die aktuelle Situation der Versorgung von Patienten, welche von Vaskulitiden betroffen sind, abzubilden. Im Vordergrund steht hierbei die Häufigkeit der verschiedenen Vaskulitiden, das Auftreten von Komorbiditäten sowie auch die am häufigsten eingesetzte Medikamente zur Therapie dieser.

Methoden:

Die zugrunde liegende Datenerhebung erfolgte mit einem Online-Fragebogen. Eine Einladung zur Teilnahme an der Umfrage wurde per E-Mail an Hausärzte sowie Fachärzte der Fachrichtungen: Angiologie, Dermatologie, Nephrologie, Neurologie, Ophthalmologie und Rheumatologie in Rheinland-Pfalz und dem Saarland versendet. Die Umfrage erfolgte anonymisiert. Insgesamt wurden in mehreren Durchläufen 1724 Ärzte kontaktiert.

Ergebnisse:

Mit insgesamt 111 gültigen Fragebögen lag die Teilnahmequote an der Umfrage bei ca. 6,44%. In 62 Fragebögen wurde angegeben - insgesamt 1603 - Patienten mit Vaskulitiden zu behandeln. Hierbei lag der Altersdurchschnitt der ca. 42,6% männlichen Patienten bei 56 Jahren und der der ca. 57,5% weiblichen Patienten bei 57 Jahren.
Der Anteil an Patienten, welche in einem Zentrum behandelt wurden, liegt bei 68,5%, der restliche Anteil, welcher in einer Niederlassung behandelt wird, bei 31,5%.
Prozentual nach der Anzahl der jeweilig behandelten Patienten gewichtet gibt es mit 31% am meisten Patienten mit einer Riesenzellarteriitis, gefolgt von ANCA assoziierten Vaskulitiden mit einem Anteil von 20%. Am seltensten wird mit 2% von Patienten mit Polyarteriitis nodosa berichtet.
Als häufigstes Hauptsymptom unter Berücksichtigung der Anzahl behandelter Patienten tritt die B-Symptomatik auf, gefolgt von Myalgien und Fatigue.
Die häufigsten Komorbiditäten sind mit 64% kardiovaskulär bedingt, gefolgt von Depressionen mit einer Häufigkeit von 40%.
Glukokortikoide werden mit einem gewichteten Anteil von 58% am häufigsten eingesetzt, gefolgt von medikamentösen Kombinationstherapien (z.B. Glukokortikoide zusammen mit Tocilizumab zur Therapie der Riesenzellarteriitis) mit 23% und Methotrexat mit 20%.

Schlussfolgerung:

Der Anteil der Vaskulitiden entspricht in etwa der Literatur. Lediglich die Takayasu Arteriitis ist laut dem SHVR mit einem Anteil von 0,9% deutlich seltener als in unserer Erhebung mit einem Anteil von 5%.(1, S.357) Die in Fachbüchern beschriebene Klinik, der in unserer Erhebung am öftesten vorkommenden Riesenzellarteriitis, stimmt weitestgehend mit den am häufigsten auftretenden Hauptsymptomen überein.(2, S.73) Die zur Therapie mit 58% am öftesten genannten Glukokortikoide, gefolgt von den Kombinationstherapien mit 23%, passen zur Behandlung der mit 31% am häufigsten vorkommenden Riesenzellarteriitis.(3, S.12-13)

Quellenangaben:

1. Herlyn K, Hellmich B, Gross WL, Reinhold-Keller E. Stable incidence of systemic vasculitides in schleswig-holstein, Germany. Dtsch Arztebl Int. 2008;105(19):355-61.
2. Busch M, Pfeil A, Wolf G. Erkrankungen der Gefäße. ELSEVIER ESSENTIALS Rheumatologie2018. p. 73-95.
3. Hoke M. Riesenzellarteriitis - Diagnostik und Therapie // Giant cell arteritis – Diagnosis and Therapy. Zeitschrift für Gefäßmedizin 2018. 2018;15.

EV.21

Diagnose von entzündlichen Erkrankungen außer RA, SpA und PsA im Rahmen des Rheuma-VOR Projekts

Stefanie Hirsch[1], Thea Thiele[1], Kirsten Hoeper[1], Dirk Meyer-Olson[2], Torsten Witte[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Deutschland
[2]m&i-Fachklinik Bad Pyrmont, Rheumatologie, Bad Pyrmont, Deutschland

---

Einleitung:

Während die Häufigkeit entzündlich-rheumatischer Erkrankungen weiter zunimmt, wird das bestehende rheumatologische Versorgungsdefizit vor allem im ländlichen Raum immer größer. Durch RheumaVOR sollte die Frühdiagnostik von Rheumatoider Arthritis (RA), Spondyloarthritiden (SpA) und Psoriasisarthritis (PsA) verbessert werden. In nicht wenigen Fällen konnten auch andere entzündliche Erkrankungen diagnostiziert werden, die jedoch unter „nicht-bestätigte“ Diagnosen in die Statistik eingingen.

Methoden:

Im Rahmen der Studie RheumaVOR in Niedersachsen wurden die in der rheumatologischen Sprechstunde vorgestellten Patient:innen hinsichtlich des Vorliegens einer definitiven entzündlich rheumatischen Erkrankung analysiert. Zuvor waren die Patient:innen durch ambulante, nicht rheumatologisch tätige Ärzt:innen mittels standardisierter Fragebögen hinsichtlich eines Verdachts auf RA, SpA und PsA vorselektiert worden. Die endgültigen von den teilnehmenden Rheumatolog:innen gestellten Diagnosen wurden gescreent.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 1915 Patient:innen untersucht, bei 910 konnte die vermutete Diagnose bestätigt werden. Von den 910 „nicht bestätigten“ Diagnosen der o.g. Erkrankungen waren bei 245 Patient:innen andere Diagnosen auszuwerten. 29,8% (73 Patient:innen) der Diagnosen entsprachen degenerativen Gelenkveränderungen oder chronischen Schmerzsyndromen, bei 26,1% (64 Patient:innen) lagen verschiedene Formen entzündlicher Arthritiden vor. Der Großteil der Diagnosen (40,5%, entsprechend 95 Patient:innen) entfiel auf Kollagenosen und Vaskulitiden, wobei die Polymyalgia rheumatica (PMR) bei insgesamt 49 Patient:innen am häufigsten diagnostiziert wurde.

Schlussfolgerung:

Aus den Daten lässt sich ableiten dass bei einem Großteil der Patient:innen eine rheumatologische Vorstellung indiziert war, auch wenn nicht unbedingt die initial vermutete Diagnose vorlag. Durch die

Früharthritis-Sprechstunde wird auch die frühe Diagnosestellung von Kollagenosen/Vaskulitiden und der PMR verbessert.

Offenlegungserklärung:

Stefanie Hirsch: Abbvie, Galapagos, Chugai
Thea Thiele: Abbvie, Galapagos, Boeringer Ingelheim, Chugai
Kirsten Hoeper: AbbVie, Chugai, Lilly, Celgene, UCB, Sandoz Hexal, Sanofi, Galapagos
Dirk Meyer-Olsen: AbbVie, Amgen, BMS, Chugai, Lilly, Mylan, Novartis, Pfizer, Sandoz Hexal
Torsten Witte: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, BMS, Chugai, Galapagos, GSK, Lilly, Celgene, Mylan, Novartis, Pfizer, UCB, Sandoz Hexal, Sanofi, Takeda

EV.22

Häufiges Vorkommen von Fatigue bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen: Daten aus der bundesweiten Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren

Jutta Richter[1 5], Johanna Callhoff[2 3], Katinka Albrecht[2], Katja Thiele[2], Siegfried Wassenberg[4], Christina Düsing[1 5]

[1]Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf , Klinik für Rheumatologie, Medizinische Fakultät, Düsseldorf, Deutschland
[2]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) Berlin, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Deutschland
[3]Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Berlin, Deutschland
[4]Rheumazentrum Ratingen, Rheumatologie, Ratingen, Deutschland
[5]Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine Universität, Hiller Forschungszentrum Rheumatologie, Medizinische Fakultät, Düsseldorf, Deutschland

---

Einleitung:

Fatigue ist ein häufiges Symptom bei Patient:innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, welches die Lebensqualität sowie die soziale und berufliche Teilhabe stark beeinträchtigen kann. Während optimierte Behandlungsstrategien hefen, die Krankheitsaktivität, radiologische Progression und Folgeschäden zu reduzieren, bleibt Fatigue oft unbeeinflusst [1]. Ziel der Studie war die Untersuchung von Fatigue bei Patient:innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

Methoden:

8.739 Patient:innen der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren mit rheumatoider Arthritis (RA), axialer Spondyloarthritis (axSpA), Psoriatisarthritis (PsA) oder einem systemischem Lupus erythematodes (SLE) machten im Jahr 2021 Angaben zu Fatigue. Neben Fatigue wurden Schmerzen, Krankheitsaktivität und Gesundheitszustand mit numerischen Rating Skalen von 0-10 erfasst und jeweils in 3 Gruppen kategorisiert: mild (0-3), moderat (4-6) oder schwer (7-10). Angaben zum Wohlbefinden wurden mit dem WHO-5 (0-100) erfasst und in gutes (>50), moderates (29-50), oder schlechtes (<29) Wohlbefinden gruppiert. Unterschiede in der Häufigkeit und Schwere von Fatigue wurden unter den verschiedenen Krankheitsbildern und hinsichtlich Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und soziodemographischen Angaben vergleichen. Violin plots zeigen das Verhältnis zwischen Fatigue und den anderen patient:innen- und ärztlich berichteten Outcomes.

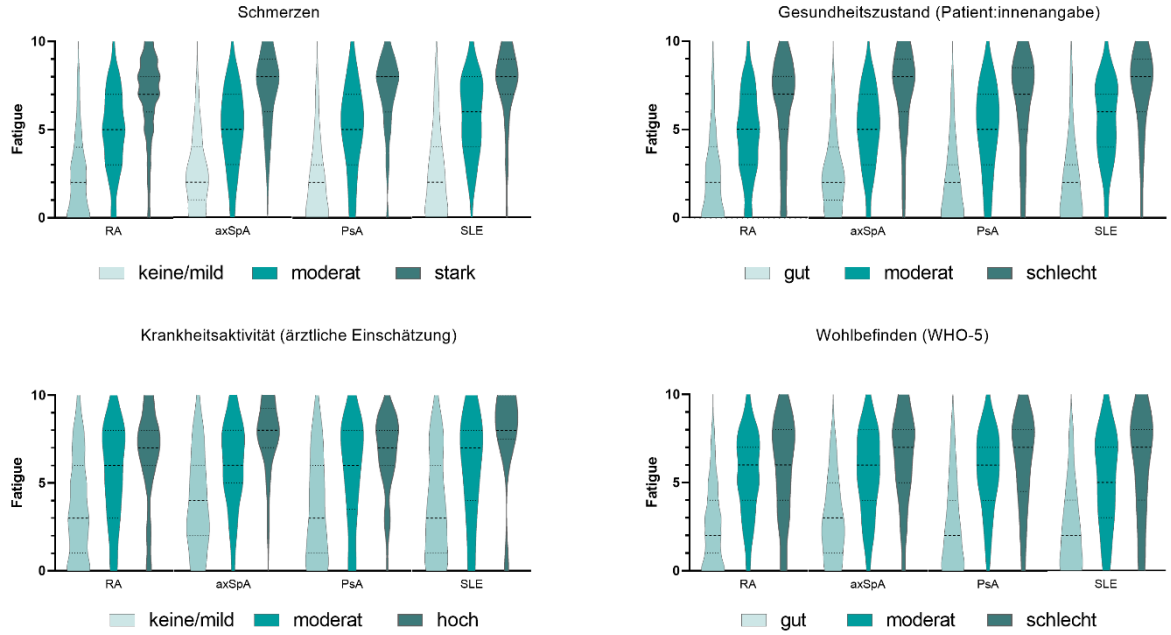
Ergebnisse:

6.636 Patient:innen (85%) gaben ≥ 1 bei Fatigue an. Patient:innen mit axSpA (Mittelwert 4,4) hatten im Vergleich zu PsA (MW 4,1), RA (MW 4,0) und SLE (MW 4,0) durchschnittlich höhere Werte (s. Tabelle 1). Weibliches Geschlecht und kürzere Schulbildung waren mit mehr Fatigue assoziiert. Betroffene mit erstdiagnostiziertem SLE gaben etwas höhere Fatiguewerte an als bei langer Krankheitsdauer, bei den anderen Erkrankungen gab es keine Unterschiede. Schwerere Fatigue war mit einem schlechteren Gesundheitsstatus, höherer subjektiv und ärztlich berichteter Krankheitsaktivität, mehr Schmerzen und schlechterem Wohlbefinden assoziiert (s. Abbildung 1). Patient:innen mit Fibromyalgie oder Depression als Begleiterkrankung machten höhere Angaben zur Fatigue als Patient:innen ohne andere Begleiterkrankungen.

Tabelle 1 Charakteristika

	RA	**axSpA**	**PsA**	**SLE**
Anzahl	5182	1274	1451	832
weiblich (%)	73	38	54	87
Alter in Jahren (MW±SD)	62±14	49±14	56±14	49±14
Krankheitsdauer in Jahren (MW±SD)	14±11	19±13	14±11	17±11
% mit Fatigue	**85**	**90**	**83**	**83**
Fatigue (MW±SD)	**4,0±2,9**	**4,4±2.8**	**4,1±3,0**	**4,0±3,0**
Gesundheitszustand (MW±SD)	4,2±2,4	4,3±2,3	4,2±2,3	3,7±2,3
Krankheitsaktivität Patient:innen Einschätzung (MW±SD)	3,7±2,4	3,9±2,5	3,9±2,4	3,1±2,4
Krankheitsaktivität ärztliche Einschätzung (MW±SD)	1,8±1,8	2,1±2,0	1,9±1,9	1,6±1,5
WHO-5 (MW±SD)	52±27	50±25	53±26	51±27
MW Mittewert, SD Standardabweichung, WHO-5 Index zum Wohlbefinden				

Abbildung 1 Verhältnis zwischen Fatigue und Schmerzen, Gesundheitszustand, Krankheitsaktivität und Wohlbefinden



Schlussfolgerung:

Fatigue ist bei verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ein häufiges Symptom. Der deutliche Zusammenhang zu anderen Messgrößen wie dem Gesundheitszustand, Wohlbefinden, Krankheitsaktivität und Schmerzen sollte in der partizipativen klinischen Entscheidungsfindung zur individuellen Therapieeinstellung berücksichtigt werden.

Quellenangaben:

1 Van Steenbergen, Tsonaka, Huizinga et al. Fatigue in rheumatoid arthritis; a persistent problem: a large longitudinal study. RMD Open 2015 Mar 4;1(1):e000041. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000041.

Offenlegungserklärung:

Die Kerndokumentation wird durch die Arbeitsgemeinschaft der Regionalen Kooperativen Rheumazentren, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und die folgenden im Arbeitskreis korporativer Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie vertretenen Firmen über eine gemeinsame Zuwendung an die Rheumatologische Fortbildungs-Akademie unterstützt.: AbbVie, AstraZeneca, BMS, GALAPAGOS, GSK, Medac, MSD, Pfizer und UCB.

Experimentelle & Translationale Rheumatologie

ET.01

Urinary CD4+T-helper cells are a potential biomarker for renal involvement in Sjögren Syndrome

Oliver M. Steinmetz[1 2], Laura-Isabell Ehnold[1 2], Simon Melderis[1 2], Viona Laas[1 2]

[1]University Medical Center Hamburg-Eppendorf, III. Department of Medicine, Hamburg, Deutschland
[2]Hamburg Center for Kidney Health, Hamburg, Deutschland

Einleitung:

Kidney involvement in Sjögren Syndrome (SjS), usually in the form of interstitial nephritis (IN), causes significant morbidity and mortality. Repeat kidney biopsies are currently the gold standard for diagnosis and monitoring of treatment response, since non-invasive biomarkers are completely lacking. Our aim was thus to evaluate the specific cellular composition of urinary leukocytes as a potential marker for diagnosis and disease activity during follow up.

Methoden:

We established a multicolor flow cytometry (FC) panel to measure and differentiate urinary leukocyte populations. FC of fresh urinary leukocytes was performed in a collective of SjS-patients from our outpatient department with biopsy proven IN (SjS-IN) at the time of diagnosis versus healthy controls (HC). To further substantiate our approach, leukocyturia was longitudinally followed up for 240 days in a selected SJS-IN patient. In addition, treatment effects on leukocyturia were quantified in a collective of SjS-IN patients at the time of remission. Results from urinary FC were compared to standard laboratory parameters such as serum creatinine (SC), proteinuria (uPCR) and rheumatoid factor (RF).

Ergebnisse:

Eight different leukocyte populations could be identified in 13 HC and 9 SjS-IN patients. Of these, urinary $CD4^+$ T-helper cells ($uCD4^+Th$) were best able to differentiate between the groups. Both, relative and absolute numbers of $uCD4^+Th$ were significantly increased in SiS-IN. The abundance of other urinary leukocyte subtypes did not differ between the groups.
In the longitudinal analysis of a selected patient, $uCD4^+Th$ were present at low levels, 200 days before establishing the diagnosis of SjS-IN. A significant rise was observed over time, simultaneously with worsening renal function (SC & uPCR) and rise in serological markers (RF). Following induction therapy with prednisolone and mycophenolat mofetil (MMF), a rapid and profound reduction in $uCD4^+Th$ could be seen, which preceded the fall in SC, uPCR and RF. In line with this observation, a

cohort of 5 patients with biopsy proven SjS-IN showed a significant reduction in uCD4^{+}Th after successful induction of remission.

Schlussfolgerung:

1) CD4^{+}Th might be of pathophysiological relevance in SJS-IN. 2) Urinary CD4^{+}Th are a potential non-invasive biomarker for renal disease activity.

Offenlegungserklärung:

No conflics of interest

ET.02

Dysfunctional High-Density Lipoprotein in chronic inflammatory rheumatic diseases

Sabina Waldecker-Gall[1 2], Felix Sebastian Seibert[3], Sebastian Bertram[3], Adrian Doevelaar[3], Nina Babel[4], Christoph Waldecker[5], Jürgen Braun[1], Xenofon Baraliakos[1], Linda Scharow[6], Nikolaos Pagonas[6], Timm Henning Westhoff[3]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhr-University Bochum, Herne, Deutschland
[2]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland
[3]University Hospital Marien Hospital Herne, Ruhr-University Bochum, Medical Department 1, Herne, Deutschland
[4]Center for Translational Medicine, University Hospital Marien Hospital Herne, Bochum, Deutschland
[5]St. Marien-Hospital Mülheim an der Ruhr, Department of Nephrology, Mülheim an der Ruhr, Deutschland
[6]University Hospital Ruppin-Brandenburg, Brandenburg Medical School, Neuruppin, Department of Cardiology, Brandenburg, Deutschland

---

Background/Objective:

The mechanisms explaining low cholesterol levels in chronic inflammatory rheumatic disease (CIRD) is incompletely understood. We hypothesized that chronic inflammation impairs the functionality of high-density lipoprotein (HDL) by oxidative processes. The role of oxidized HDL (HDLox) a marker of dysfunctional HDL, has not been studied to date. Therefore, we measured HDLox serum levels in patients first diagnosed with CIRD before and after the initiation of immunosuppressive therapy and to compare it with non-CIRD controls.

Methods:

A total of 180 patients, 44 with newly diagnosed CIRD and 136 without CIRD as controls, were prospectively included in the study after informed consent. In CIRD patients, peripheral blood samples were drawn before (baseline) and 12 weeks after the initiation of immunosuppressive therapy. Lipid profiles including HDLox and C-reactive protein (CRP) serum levels were measured in both groups at baseline. Validated outcome tools for disease activity and function were assessed at baseline and after 12 weeks.

Results:

A total of 33 patients with rheumatoid arthritis (RA, 75%), 7 with axial spondyloarthritis (16%), and 4 with systemic lupus erythematosus (9%) were included. Groups were comparable for gender, age, and BMI. CIRD patients had higher HDLox concentrations (1.57 vs. 0.78, p=0.02), and tended to have lower

low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), HDL-cholesterol (HDL-C), and cholesterol levels compared to controls. HDLox (1.57 vs.1.4, p= 0.26) and C-reactive protein levels (2.1mg/dl vs. 0.7mg/dl, p<0.01) decreased in CIRD patients from baseline to follow up.

Conclusion:

CIRD is associated with an impairment of the anti-inflammatory properties of HDL-C as reflected by an increase in HDLox concentrations. This may contribute to the increased cardiovascular risk of these patients.

Disclosure of interest:

None declared

ET.03

Angiotensin II type I receptor (AT1R) antibodies induce structural changes of the glycocalyx of human umbilical vein endothelial cells.

Maj Jäpel[1], Alexander Hackel[1], Benedikt Fels[2 3], Hanna Graßhoff[1], Tanja Lange[1], Kristina Kusche-Vihrog[2 3], Harald Heidecke[4], Antje Müller[1], Reza Akbarzadeh[1], Gabriela Riemekasten[1]

[1]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Universal Medical Center Schleswig-Holstein, Lübeck Campus, Lübeck, Deutschland
[2]Institute of Physiology, University of Lübeck, Lübeck, Deutschland
[3]DZHK (German Research Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Hamburg/Luebeck/Kiel, Lübeck, Deutschland
[4]CellTrend GmbH, Luckenwald , Deutschland

Einleitung:

It has been demonstrated that immunization with membrane-embedded Angiotensin II type 1 receptor (AT1R) induces lung inflammation and AT1R antibodies *in vivo*[1]. Another study showed that IgG isolated from patients with systemic sclerosis containing AT1R antibodies induces activation of human microvascular endothelial cells *in vitro*[2]. Thus, we hypothesize that antibodies directed against the angiotensin II type 1 director receptor contribute to endothelial dysfunction. A proper endothelial function can be correlated with mechanical properties of the top surface layer (endothelial glycocalyx).

Methoden:

Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were isolated from the umbilical cord, cultured on coverslip, and used at passage 2. A monoclonal AT1R antibody (AT1R mAb) and the corresponding isotype control were applied at different concentrations (10, 50, 100 and 200 µg/mL) for 24 hours. To examine the nanomechanical properties (height, stiffness) of the endothelial glycocalyx (eGC) atomic force microscopy (AFM) was used.

Ergebnisse:

Following the *in vitro* treatment of HUVEC with the AT1R mAb, the height of the eGC decreased by approx. 29% using 10 µg/mL ($p<0.0001$) and by approx. 15% ($p>0.05$) using 50 µg/mL. After the treatment with 100 µg/mL and 200 µg/mL the eGC height decreased by approx. 49% ($p<0.0001$) and approx. 36% ($p<0.001$), respectively. Accordingly, the stiffness of the eGC increased by approx. 70% ($p<0.0001$) using 10 µg/mL and approx. 12% ($p>0.05$) using 50 µg/mL. When applying 100 µg/mL and 200 µg/mL the stiffness increased by approx. 75% ($p<0.0001$) and approx. 45% ($p<0.001$), respectively.

Schlussfolgerung:

Both, decreased height and increased stiffness indicate a dysfunction of the HUVEC glycocalyx which could be mediated by AT1R antibody found in the circulation of patients and healthy individuals. Ongoing experiments using AT1R antagonist and IgG derived from SSc patients will aid to find out if other GPCR antibodies might contribute to structural changes of the eGC.

Quellenangaben:

1 Yue et al., 'Induced Antibodies Directed to the Angiotensin Receptor Type 1 Provoke Skin and Lung Inflammation, Dermal Fibrosis and Act Species Overarching'.
2 Kill et al., 'Autoantibodies to Angiotensin and Endothelin Receptors in Systemic Sclerosis Induce Cellular and Systemic Events Associated with Disease Pathogenesis'.

Offenlegungserklärung:

Dr. Heidecke is the owner of the company CellTrend GmbH.

ET.04

Blood-based biomarkers of tissue remodeling and inflammation can discriminate between rheumatic diseases and healthy controls, and are associated with hand function

Helena Port[1 2], Birte Coppers[3 4], Sara Bayat[3 4], Elie Tino Godonou[3 4], Larissa Valor-Méndez[3 4], David Simon[3 4], Filippo Fagni[3 4], Giulia Corte[3 4], Koray Tascilar[3 4], Axel Hueber[5], Verena Schönau[3 4], Michael Sticherling[6], Sigrid Leyendecker[7], Daniela Bohr[3 4], Georg Schett[3 4], Arnd Kleyer[3 4], Signe Holm Nielsen[2], Anna-Maria Liphardt[3 4]

[1]Uni Kopenhagen, København, Denmark
[2]Nordic Bioscience A/S, Herlev, Copenhagen, Denmark
[3]Universitätsklinikum Erlangen, Department of Internal Medicine 3 - Rheumatology and Immunolog, Erlangen, Deutschland
[4]Universitätsklinikum Erlangen, Deutsches Zentrum Immuntherapie, Erlangen, Deutschland
[5]Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg, Division of Rheumatology, Nürnberg, Deutschland
[6]Universitätsklinikum Erlangen, Dermatology, Erlangen, Deutschland
[7]Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institute of Applied Dynamics, Erlangen, Deutschland

---

Einleitung:

Physical impairment and inflammatory degenerative processes are hallmarks of auto-inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis (RA), psoriasis (PsO) and psoriatic arthritis (PsA) (1). During inflammation, an accelerated extracellular matrix (ECM) tissue remodeling occurs, leading to unique protease-mediated degradation products of proinflammatory molecules and collagens being released into circulation and quantifiable in serum. We investigated whether ECM biomarker levels were different among rheumatic diseases compared to healthy controls, and whether they were associated with measurements of hand function.

Methoden:

This is a secondary analysis of serum samples from participants of two hand function studies (1) with identical study procedures for sample collection and assessments. Serum samples were obtained from patients with RA (n=85), PsO (n=96) and PsA (n=107) patients, and from healthy controls (n=50) in the outpatient clinic of the Internal Medicine 3 (Rheumatology and Immunology), Universitätsklinikum Erlangen. Biomarkers of aggrecan (ARG), type I, III and IV collagen (C1M, C3M and C4M) degradation, and a biomarker of macrophage activity (citrullinated and MMP-degraded vimentin; VICM) were measured using immunoassays from Nordic Bioscience A/S. The Moberg-Picking-Up Test (MPUT) (2) and the Michigan Hand Questionnaire (MHQ) (3) were used to evaluate hand function. Differences between biomarker levels among the groups were compared by Kruskal Wallis tests and associations

between the biomarkers and hand function parameters in patients with RA, PsO and PsA by Spearman correlations.

Ergebnisse:

ARG and VICM presented higher levels in patients with RA, PsO and PsA compared to healthy controls (Figure 1 A and E, $p<0.05$). C1M, C3M and C4M were elevated in patients with PsO and PsA compared to RA (Figure 1 B, C and D, $p<0.05$). C1M also presented higher levels in patients with PsO compared to PsA, and together with C3M they showed greater levels than in healthy controls (Figure 1 B and C, $p<0.05$). Among these biomarkers, C1M and VICM were significantly associated with MPUT ($\rho=-0.2$, $\rho= 0.1$), and only C1M with the MHQ ($\rho= 0.2$, all $p<0.01$).

Schlussfolgerung:

ECM remodeling biomarkers were altered in patients with rheumatic diseases compared to healthy controls, reflecting inflammation-driven tissue damage, and were associated with hand function impairment.

Quellenangaben:

(1) Liphardt, A.M., et al., *Similar Impact of Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis on Objective and Subjective Parameters of Hand Function.* ACR Open Rheumatol, 2020. **2**(12): p. 734-740.

(2) Ng, C.L., D.D. Ho, and S.P. Chow, *The Moberg pickup test: results of testing with a standard protocol.* J Hand Ther, 1999. **12**(4): p. 309-12.

(3) Waljee JF, Chung KC, Kim HM, Burns PB, Burke FD, Wilgis EF, Fox DA. Validity and responsiveness of the Michigan Hand Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter, international study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Nov;62(11):1569-77. doi: 10.1002/acr.20274. Epub 2010 Jun 2. PMID: 20521331; PMCID: PMC4386867

Offenlegungserklärung:

Helena Port: None declared, Birte Coppers: None declared, Sara Bayat: None declared, Elie Tino Godonou: None declared, Larissa Valor: None declared, David Simon: None declared, Filippo Fagni: None declared, Giulia Corte: None declared, Koray Tascilar: None declared, Axel Hueber: None declared, Verena Schönau: None declared, Michael Sticherling: None declared, Georg Schett: None declared, Arnd Kleyer: None declared, Signe Holm Nielsen: Employed and owner of stocks at Nordic Bioscience A/S, Anna-Maria Liphardt: Grant/research support from Novartis Pharma GmbH, Germany

Acknowledgements:

This work was partly funded by Novartis Pharma GmbH, Germany and the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) – SFB 1483 – Project-ID 442419336, EmpkinS.

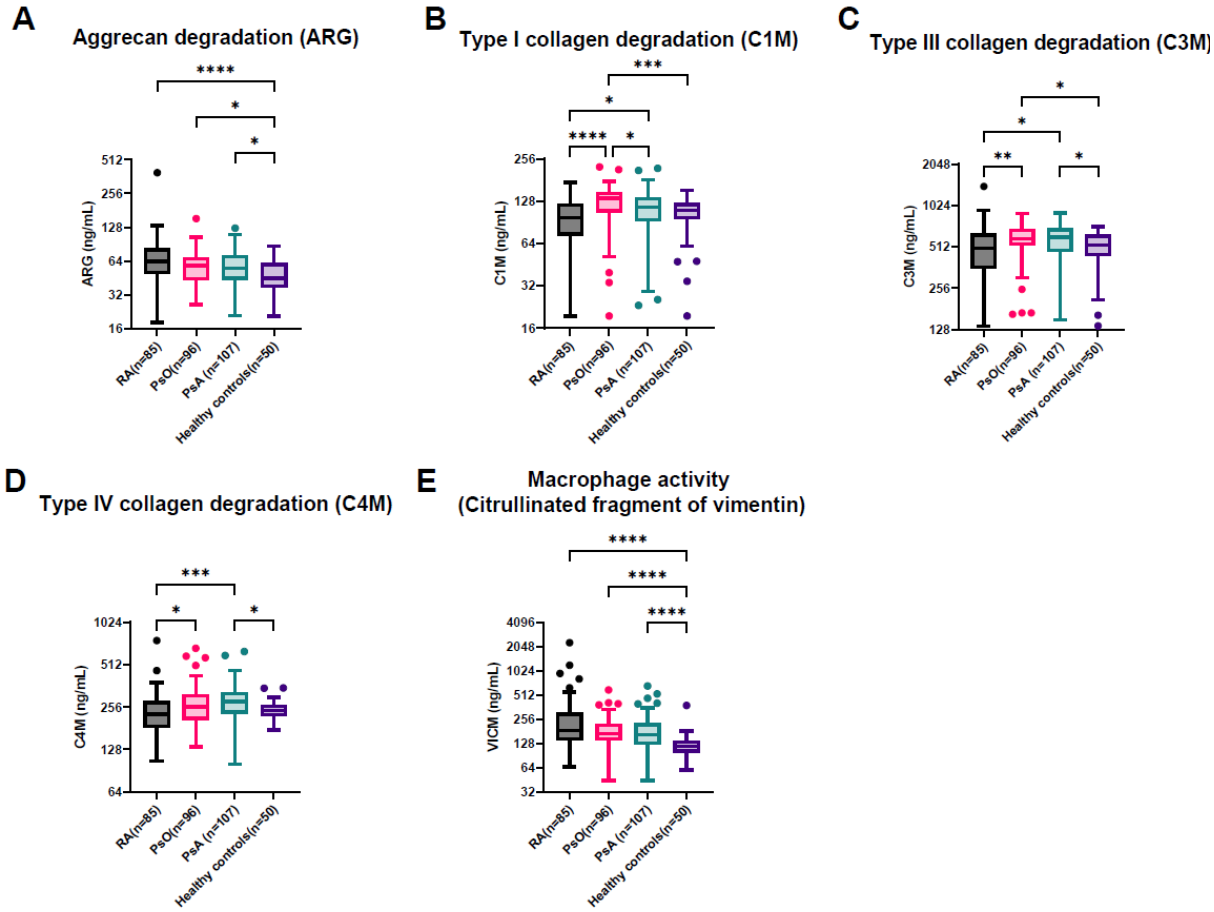


Figure 1. ECM biomarkers in patients with rheumatoid arthritis (RA), psoriasis (PsO) and psoriatic arthritis (PsA), and healthy controls. Data is summarized as Tukey's boxplots and y axis is presented in log2 scale. Kruskal-Wallis and post-hoc Mann-Whitney tests were used to compare mean ranks between groups.

ET.05

Increased SLAMF7 expression on monocytes in rheumatoid arthritis

Hannah Rebekka Spatzier[1], Laurin Braune[1], Anne-Marie Glimm[1], Olga Seifert[1], Marco Krasselt[1], Matthias Pierer[1], Ulf Wagner[1], Kathrin Rothe[1]

[1]Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

---

Introduction:

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease of unknown etiology. Recurrent inflammation results in phenotypic alterations and modification of immune cell functions. SLAMF7 (CD319, CS-1, CRACC) is expressed on all hematopoietic cells and is known to have contrary effects on the regulation of immune cells. [1] On monocytes, it is reported that the SLAMF7 receptor plays an inhibitory role by suppressing proinflammatory immune responses. [2] Therefore, we are interested in the role of SLAMF7 expression on peripheral monocytes in relation to the dysfunctional immune regulation of RA.

Methods:

Patients with diagnosed RA and healthy volunteers were recruited and clinical parameters, e.g. serum C-reactive protein (CRP) levels, rheumatoid factor (RF) IgM and anti-citrullinated protein antibodies (ACPAs) levels were assessed. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated by density gradient centrifugation and SLAMF7 expression was analyzed by flow cytometry.

Results:

Preliminary results show that frequency and SLAMF7 expression of RA monocytes (n=7) are reduced in comparison with healthy individuals (n=4). Further explorations show that this is the case for each subtype of monocytes, classical (CD14++ CD16-; mean RA 17.9% vs HD 28.8 %), intermediate (CD14+ CD16+; mean RA 26.5% vs. HD 40.7%) and non-classical (CD14 low CD16+; mean RA 50.7% vs. HD 72.3%). Interestingly, we found a positive correlation between SLAMF7 expression and expression of CD16. In line with this result, classical monocytes express less SLAMF7 (MFI: mean RA 123 vs HD 161), whereas non-classical monocytes show highest SLAMF7 expression (MFI: mean RA 286 vs HD 395).

Conclusion:

We are the first to show SLAMF7 expression on monocytes in relation to RA. In our study, we found that RA monocytes have reduced SLAMF7 expression and frequency in contrast to healthy individuals. Since SLAMF7 is known to have an inhibitory role in monocytes, our findings indicate an anti-inflammatory effect of SLAMF7 in the dysfunctional immune regulation of RA.

References:

1. Kim JR, Horton NC, Mathew SO et al. (2013) CS1 (SLAMF7) inhibits production of proinflammatory cytokines by activated monocytes. Inflamm Res 62:765–772. https://doi.org/10.1007/s00011-013-0632-1
2. Wu Y, Wang Q, Li M et al. (2023) SLAMF7 regulates the inflammatory response in macrophages during polymicrobial sepsis. J Clin Invest 133. https://doi.org/10.1172/JCI150224

Conflict of interest:

I declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

ET.06

Incresed miRNA-184 expression is linked to inflammatory cell death in Granulomatosis with Polyangiitis

Anja Stähle[1], Maximilian Hinsch[1], Antje Müller[1], Peter Lamprecht[1], Susanne Schinke[1]

[1]Universität zu Lübeck, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Lübeck, Deutschland

---

Introduction:

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is characterized by extravascular necrotizing granulomatous inflammation and systemic anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) – associated vasculitis[1]. Dysregulated cell death and tissue damage has major impact on perpetuating the chronic inflammation in GPA[2]. Preliminary work has shown that microRNA-184 (miR-184) is upregulated in GPA. In this study, we aimed to identify potential cellular sources of miRNA-184 in GPA. Furthermore, we investigated the role of miR-184 in the context of inflammatory cell death and potential regulation of the autoantigen proteinase 3 in granulocyte cell models.

Methods:

NB4 cells were differentiated by all-trans retinoic acid for 24h. Granulocyte-like differentiation was analyzed by FACS, qPCR and western blot. Endogenous miR-184 expression was examined by qPCR. miR-184 and GPADH miRNA control was transfected using lipofection. Downregulation of target genes and proteins were analyzed by qPCR after 24h and by western blot after 48h. In U937 cells apoptosis and necroptosis was induced and miR-184 expression was analyzed by qPCR. Expression of cell death markers was confirmed by western blot. The effect of miR-184 inhibition on cell death was investigated by transfection of miRNA-184-inhibitor and confirmation of cell death marker expression by western blot.

Results:

NB4 cells were differentiated into a CD11b+/CD14- granulocyte-like phenotype expressing PR3 mRNA and protein. Endogenous miR-184 expression was not found. Downregulation of GAPDH by control miRNA was validated on protein level. However, no downregulation of PR3 on mRNA level or protein level by miR-184 transfection was observed. In contrast, downregulation of AKT2 on mRNA and protein level by miR-184 was detected. We found expression of miR-184 in circulating mononuclear cells and granulocytes of the peripheral blood, but there was no significant difference between GPA and healthy controls. MiR-184 expression was increased in U937 cells after induction of necroptosis but not following apoptosis. In contrast, inhibition of miR-184 had no direct effect on cell death induction.

Conclusion:

In this study we identified peripheral mononuclear cells and granulocytes as a source of miR-184. In addition, we showed that miR-184 regulates AKT2, but not PR3 mRNA in a granulocyte model. Moreover, we found a necroptosis-associated increase of miR-184 expression suggesting a potential link between up-regulated miR-184 and inflammatory cell death in GPA.

References:

1. Lamprecht, P. et al. Pathogenetic and Clinical Aspects of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitides. Front. Immunol. 9, 1–10 (2018).
2. Millet, A. et al. Proteinase 3 on apoptotic cells disrupts immune silencing in autoimmune vasculitis. J. Clin. Invest. 125, 4107–4121 (2015).

Disclosure:

The authors have nothing to declare.

ET.07

Analyses of SARS-CoV-2 and Influenza specific B- and plasma cells show different phenotypes in bone marrow and peripheral blood

Babak Moradi[1], Maria Sokolova[2], Ulf Martin Geisen[2], Bimba Franziska Hoyer[2], Elena Hildebrand[2], Dennis Kristopher Berner[2], Sebastian Lippross[1], Jan Henrik Schirmer[2], Luca Kahlert[2], Baraa Khamees[3], Eduard Peters[3], Ove Schröder[4], Maciej Simon[3]

[1]Clinic of Orthopedic and Trauma Surgery, Kiel, Deutschland
[2]Medical Department 1, Rheumatology and Clinical Immunology, Kiel, Deutschland
[3]Clinic of Orthopedic and Trauma Surgery, University Medical Center Schleswig-Holstein Campus Kiel, Kiel, Deutschland
[4]Clinic of Orthopedic and Trauma Surgery, University Medical Center Schleswig-Holstein Campus Kiel, Kiel, Kiel, Deutschland

---

Introduction:

The use of biologics in treating chronic inflammatory diseases has proven to enhance patients' quality of life while significantly decelerating the progression of their conditions. The downside can be an increased susceptibility to infections. However, the impact of this therapy on protective and autoimmune adaptive immune responses remains not fully understood. In this study we aimed to characterize B and (long-lived (LLPC)) plasma cell populations in blood and bone marrow.

Methods:

We analysed peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from patients with rheumatoid diseases receiving biologics, as well as controls, both before and 7 days after vaccination against SARS-CoV-2 or Influenza virus by multicolour flow cytometry. Additionally, antigen-specific antibody-secreting cells (ASC) were detected by FluoroSpot.
In addition, bone marrow mononuclear (BMMCs) cells and PBMCs from patients undergoing hip replacement surgery were analyzed to compare the presence of SARS-CoV-2 S1- and influenza HA-specific ASCs. Finally, we quantified IgA and IgG serum concentrations against S1 and HA, along with the neutralization capacity against S1, using the ELISA assay. The study was approved by the local ethics committee and all patients signed informed consent.

Results:

Following vaccination, ASCs were detectable in the blood of both, CID patients receiving biologics and controls, showing differences between the maturation phenotypes of HA-specific compared to S1-specific cells. These data correlate with the serum IgA and IgG concentrations against the

influenza HA protein and S1 protein, as well as the concentration of neutralizing antibodies against the S1 protein.
Flow cytometry of BMMCs revealed a heterogeneous plasma cell population, showing both S1- and HA-specific ASCs, with initial analyses already revealing differences between their phenotypes. These findings are reflected in the respective serum concentrations of IgA and IgG antibodies.

Conclusion:

This study shows differences in the phenotypes of vaccination specific B- and plasma cells in blood and bone marrow of healthy individuals and patients with rheumatoid diseases receiving different biologics. Understanding these different phenotypes can help to estimate the effect of certain biologicals on protective immune responses and improve vaccination regimes and therapy. However, further research is needed to improve understanding of both LLPC and the immune response under biologics.

The authors state no conflicts of interest in the context of this study.

ET.08

Association of comorbidities, microbiota and metabolomics with established and developing rheumatoid arthritis

Tobias Demetrowitsch[6 7], Jan Schirmer[2 7], Matthias Laudes[1 3 7], Stefan Schreiber[4 5 7], Kristina Schlicht[3 7], Andre Franke[4 7], Bimba F. Hoyer[2 7], Katharina Hartmann[3 5], Kathrin Tuerk[3 5], Nathalie Rohmann[3], Dominik Schulte[1 3 7], Karin Schwarz[6 7], Ute Settgast[3 5]

[1]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin I, Endokrinologie und Diabetologie, Kiel, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin I, Rheumatologie & klinische Immunologie, Kiel, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Institut für Diabetologie und Klinische Stoffwechselforschung, Kiel, Deutschland
[4]Christian-Albrechts Universität zu Kiel, Institut für Klinische Molekularbiologie, Kiel, Deutschland
[5]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin I, Kiel, Deutschland
[6]Christian-Albrechts Universität zu Kiel, Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde, Abt. Lebensmitteltechnologie, Kiel, Deutschland
[7]Cluster of Excellence PMI, "Precision Medicine in Chronic Inflammation", Kiel, Deutschland

---

Introduction:

In rheumatoid arthritis (RA), dysregulation of intestinal microbiota and metabolism as well as associations with comorbidities are a subject of increasing scientific interest. The aim of this study was the characterization and correlation of the „OMICS“ layers microbiota and metabolome with RA, as well as with developing RA before diagnosis (preRA).

Methods:

For the analysis the FoodChain Plus (FoCus) cohort (n=1795 participants) was used, which consists of a cross-sectional survey of the population, as well as subjects with obesity, diabetes and inflammatory diseases. Only subjects with available data for intestinal microbiota (16S rRNA gene sequencing from stool samples grouped in amplicon sequence variants), serum metabolome and nutrition data were included. For every subject with RA and every subject with preRA (no RA at biosampling but known to develop RA during follow-up), two matched controls were assigned.
The serum metabolome was measured using direct injection FT-ICR mass spectrometry. The analysis was conducted using a semi-targeted approach and a customized local database (including metabolites from the „Human Metabolome Database[1]“). Identified metabolites were evaluated for the predictive value for RA and preRA by sparse partial least squares-discriminant analysis (sPLS-DA).

Results:

For every subject with RA (n=60) and every subject with preRA (n=21), two matched controls were assigned. Compared to RA, those with preRA showed a higher BMI (median 28.2 VS 33.1, $p<0.05$). Chronic respiratory diseases were more prevalent in preRA compared to RA and controls ($p<0.001$).
Significant differences in beta-diversity of the core measurable microbiota (CMM) between RA and preRA, RA and controls and preRA and controls were observed using Jaccard - index ($p= 0.01$), but not in complete microbiota by Bray-Curtis distance ($p>0.05$). Differences of alpha diversity were not statistically significant when comparing RA and preRA with their matched controls ($p>0.05$).
Via sPLS-DA 50 metabolites that most accurately discriminated RA, preRA and controls were identified. After adjusting by false discovery rate n=12 candidate metabolites remained (Kruskal-Wallis, $p<0.05$). For 132 subjects metabolome data from urine were available, no significant metabolites remained using the same exploratory approach.

Conclusion:

Not only subjects with RA, but also those with preRA showed significant differences in gut microbiota composition, serum metabolome and comorbidities. The presented results are preliminary.

References:

1 Wishart et al. HMDB 5.0: the Human Metabolome Database for 2022. Nucleic Acids Res. 2022 Jan 7;50(D1):D622-D631. doi: 10.1093/nar/gkab1062. PMID: 34986597; PMCID: PMC8728138.

Disclosure Statement:

The project is supported by the Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie and the Kompetenznetz Rheumatologie by the „DGRh Forschungsinitiative“.
Jan Schirmer received research grants from the John Grube Foundation and Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie.
Stefan Schreiber received fees from Abbvie, Amgen, Arena, BMS, Biogen, Celltrion, Celgene, Falk, Ferring, Galapagos, Gilead, IMAB, Lilly, MSD, Mylan, Pfizer, Fresenius Kabi, Janssen, Takeda, Theravance, Provention Bio, Protagonist, Sandoz/Hexal and UCB.

Experimentelle & Translationale Rheumatologie

ET.09

Regulatorische IL-10 Effekte im TLR7-induzierten Lupusmodell

Johanna Pauline Williams[1], Anais Amend[1], Anna-Lena Schäfer[1], Antoine N. Kraemer[1], Aileen Q. Luo[1], Laura Riechert[1], Rudolf A. Manz[2], Reinhard E. Voll[1], Nina Chevalier[1]

[1]Universitätsklinikum, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie, Freiburg, Deutschland
[2]Institut für Systemische Entzündungsforschung, Lübeck, Deutschland

---

Einleitung:

Ein zentraler Bestandteil in der Pathogenese des systemischen Lupus erythemtodes (SLE) ist die komplexe Entstehung der, durch Umweltfaktoren und genetische Einflüsse getriggerten Immundysregulation. Die Rolle von IL-10 in diesem Kontext ist bisher noch unzureichend verstanden. Traditionell als klassisch anti-inflammatorisches Zytokin verstanden, wurden vermehrt in den letzten Jahrzehnten pro-inflammatorische Effekte von IL-10 beschrieben. So etwa die immunstimulatorischen Effekte auf B Zellen, deren Proliferation und Differenzierung in Plasmazellen IL-10 unterstützt[1]. Im Gegensatz dazu wurden zuletzt auf zellulärer Ebene auch weitere anti-inflammatorische Effekte berichtet, wie etwa die Induktion von induzierten T regulatorischen Zellen (iT_{reg}) über einen STAT3-vermittelten Pathway[2]. Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene immunmodulierende Effekte von IL-10 im murinen Lupus besser zu verstehen.

Methoden:

Als Modellorganismus zur Bearbeitung unserer Fragestellungen verwendeten wir ein ‚Toll-like-Rezeptor 7 (TLR-7)-induziertes Lupus-Mausmodell, indem wir C57BL/6 Mäuse dreimal wöchentlich über einen Zeitraum von insgesamt 12 Wochen einer epikutanen Behandlung mit Imiquimod (Toll-like-Rezeptor 7 Stimulation) unterzogen.[3] Zur Untersuchung des Einflusses von IL-10, wurden die Mäuse in den letzten 6 Wochen wöchentlich mit 150µg anti-IL10R oder Isotypkontrolle behandelt. Immunzellen aus der Milz wurden anschließend mittels Durchflusszytometrie phänotypisch charakterisiert. Mittels Bestimmung der anti-nukleären Antikörper (ANA)-Titer, des Ausmaßes der Lymphoproliferation und der Quantifizierung von Nieren-infiltrierenden Leukozyten wurde der Krankheitsstatus nach anti-IL10R Behandlung mit dem der Kontrolltiere verglichen. Die Aktivierung verschiedener IL-10R Signalwege (JAK/STAT und PI3K-AKT) wurde auf T_{reg} und $CD4^+$ Effektor-T-Zellen (T_{eff}) nach in vitro Behandlung mit rekombinantem IL-10 beurteilt.

Ergebnisse:

Wir konnten milde protektive Effekte von IL-10 auf den Verlauf der Erkrankung beobachten; insbesondere zeigten sich leicht höhere ANA Titer und eine vermehrte Infiltration von Leukozyten in Nieren der anti-IL-10R-behandelten Gruppe.
Was Einflüsse von IL-10 auf den Immunstatus angeht, konnten wir im B-Zell-Kompartiment nach anti-IL-10R Behandlung keine signifikanten Veränderungen beobachten. Dagegen führte die anti-IL-10R Behandlung zu einer signifikanten Steigerung monozytärer Zellen und neutrophiler Granulozyten. Im T-Zell Kompartiment zeigten sich pro- und anti-inflammatorische Effekte. Unter anti-IL-10R Behandlung reduzierte sich die Anzahl an IL-10-exprimierenden $CD4^+$ T-Zellen und T_{regs}. Weiter zeigte sich eine Reduktion von IFNγ-exprimierenden und eine Steigerung von IL-17-exprimierenden CD4+ T Zellen.
Nach in vitro Inkubation von Splenozyten mit IL-10 zeigte sich eine Aktivierung von pSTAT1 und pSTAT3 in T_{reg} und T_{eff}, wobei in T_{regs} insbesondere die pSTAT3 Aktivierung signifikant stärker ausfiel. PAKT wurde nach IL-10 Behandlung der Zellen in T_{reg} und T_{eff} gleichermaßen signifikant herunterreguliert.

Schlussfolgerung:

In der Zusammenschau der Daten konnten wir schwache anti-inflammatorische Effekte von IL-10 auf den klinischen Verlauf des murinen TLR-7-induzierten Lupus-Modells sehen. Dies deckt sich mit den überwiegend anti-inflammatorischen immunologischen Effekten, die die möglicherweise gleichzeitig induzierten pro-inflammatorischen Effekte von IL-10 überwiegen. Auch auf Ebene der Signaltransduktion waren die IL-10 Effekte in anti-inflammatorischen T_{reg} stärker ausgeprägt als auf T_{eff}, wobei die Unterschiede in der pSTAT3 Aktivierung am stärksten waren.

Quellenangaben:

1 *Itoh K, Hirohata S. The role of IL-10 in human B cell activation, proliferation, and differentiation. J Immunol. 1995 May 1;154(9):4341-50. PMID: 7722292*.
2 *Hsu P, Santner-Nanan B, Hu M, Skarratt K, Lee CH, Stormon M, Wong M, Fuller SJ, Nanan R. IL-10 Potentiates Differentiation of Human Induced Regulatory T Cells via STAT3 and Foxo1. J Immunol. 2015 Oct 15;195(8):3665-74. doi: 10.4049/jimmunol.1402898. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26363058.*
3 *Yokogawa M, Takaishi M, Nakajima K, Kamijima R, Fujimoto C, Kataoka S, Terada Y, Sano S. Epicutaneous application of toll-like receptor 7 agonists leads to systemic autoimmunity in wild-type mice: a new model of systemic Lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2014 Mar;66(3):694-706. doi: 10.1002/art.38298. PMID: 24574230.*
4. *Yasuda, K., Takeuchi, Y. & Hirota, K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. Semin Immunopathol **41**, 283–297 (2019). https://doi.org/10.1007/s00281-019-00733-8*
5 Hutchins AP, Diez D, Miranda-Saavedra D. The IL-10/STAT3-mediated anti-inflammatory response: recent developments and future challenges. Brief Funct Genomics. 2013 Nov;12(6):489-98. doi: 10.1093/bfgp/elt028. Epub 2013 Aug 12. PMID: 23943603; PMCID: PMC3838198.

ET.10

Komplementfaktoren für die Diagnose der axialen Spondyloarthritis (axSpA). Untersuchungen in einer Querschnittskohorte (OptiRef) von Patienten mit Verdacht auf axiale Spondyloarthritis.

Clara Mistegård[1 2], Anne Troldborg[1], Anne Gitte Loft[2], Steffen Thiel[1], Laura Spiller[3], Valeria Rios Rodriguez[3], Burkhard Muche[3], Judith Rademacher[3], Anne-Katrin Weber[3], Susanne Lüders[3], Joachim Sieper[3], Denis Poddubnyy[3], Fabian Proft[3]

[1]Aarhus University, Department of Biomedicin, Aarhus, Denmark
[2]Aarhus Universitetshospital, Department of Rheumatology, Aarhus, Denmark
[3]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Gastroenterology, Infectiology and Rheumatology (including Nutrition Medicine), Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

Die axiale Spondyloarthritis (axSpA) ist eine chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankung ohne spezifische diagnostische Biomarker. Neuere Erkenntnisse deuten jedoch auf eine Beteiligung des angeborenen Immunsystems an der Pathogenese der axSpA (1). Der lectin pathway der Komplementaktivierung erfüllt wesentliche Funktionen im angeborenen Immunsystem, reguliert die Homöostase und die Entwicklung. Wir haben bereits gezeigt, dass die lectin pathway proteins (LPPs) L-Ficolin und M-Ficolin bei axSpA-Patienten erhöht sind im Vergleich zu klinisch relevanten Kontrollen mit unspezifischen Rückenschmerzen (uLBP). Ziel dieses Projekts war die Untersuchung des diagnostischen Potenzials von LPP-Spiegeln bei Patienten, die aus einer gut definierten prospektiven Querschnittskohorte (OptiRef) prospektiven Kohorte (OptiRef) rekrutiert wurden, einschließlich neu diagnostizierter axSpA-Patienten und uLBP-Patienten.

Methoden:

Die Serumproben von 515 Personen aus der OptiRef-Kohorte wurden analysiert: 151 neu diagnostizierte axSpA-Patienten und 364 uLBP-Patienten (2). Alle Patienten wurden anhand eines standardisiertem Protokoll untersucht und klinische Informationen wie demografischen Daten, SpA-Merkmalen, Symptomdauer und Krankheitsaktivität, laborchemische und genetische Untersuchungen (HLA-B27 und CRP) und Bildgebende Untersuchungen (Röntgen und MRT) zur diagnostischen Einordnung einer axSpA durchgeführt. Die Serumspiegel aller 10 LPPs (MBL, CL-L1, M-Ficolin, H-Ficolin, L-Ficolin, MASP-1, MASP-2, MASP-3, MAp19 und MAp44) und des Komplementaktivierungsprodukts C3dg wurden mittels Immunoassays gemessen.

Ergebnisse:

Die Patientenmerkmale sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die L-Ficolin-, MASP-2- und C3dg-Serumspiegel waren bei axSpA-Patienten im Vergleich zu uLBP-Patienten erhöht, während die CL-L1- und MASP-3-Serumspiegel verringert waren (Abbildung 1). Nach Adjustierung für das CRP blieben die C3dg-Serumspiegel bei axSpA-Patienten signifikant erhöht, während die M-Ficolin- und MASP-3-Serumspiegel bei axSpA-Patienten verringert waren. Das diagnostische Potenzial der Kombination von L-Ficolin, MASP-3 und C3dg mit HLA-B27 erhöhte die Spezifität auf 93-95 % im Vergleich zu HLA-B27 allein (77 %), verringerte jedoch die Sensitivität auf 29-33 % im Vergleich zu HLA-B27 allein (83%). In einer univariaten logistischen Regressionsanalyse waren CL-L1, MASP-2, MASP-3 und C3dg mit einer axSpA-Diagnose assoziiert, und C3dg und MASP-3 zeigten sich auch in einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse signifikant.

Schlussfolgerung:

In dieser Studie unterschieden sich die Serumspiegel von C3dg, MASP-3 und CL-L1 signifikant zwischen axSpA-Patienten und uLBP-Patienten nach Anpassung für CRP. Obwohl die Kombination von HLA-B27 mit Messungen von L-ficolin, MASP-3 und C3dg die diagnostische Spezifität für axSpA erhöht, scheint dies aufgrund des gleichzeitigen Verlust an Sensitivität nicht gerechtfertigt. Allerdings waren sowohl C3dg als auch MASP-3 in der multivariaten logistischen Regression mit der axSpA-Diagnose in der multivariaten logistischen Regression assoziiert, was auf eine Beteiligung des Komplementsystems an der Pathogenese der axSpA hinweist.

Quellenangaben:

1 Ambarus, C., et al. Curr Opin Rheumatol. 2012
2 Poddubnyy, D., et al. Rheumatology (Oxford). 2021

Table 1 Patient characteristics of the included patients from the OptiRef cohort

	Total cohort *n* = 515	axSpA *n* = 151	LBP *n* = 364	*p*-value*
Median age, years (IQR)	36 (29-45)	33 (26-40)	38 (30-46)	**<0.001**[a]
Males, n (%)	240 (47)	83 (55)	157 (43)	0.008[b]
HLA-B27 positive, n (%)	203 (41)	121 (83)?	82 (23)??	**<0.001**[b]
Smoking, n (%)	138 (30)	47 (31)	91 (25)	0.154[b]
BMI, median (range)	24 (21-27)	25 (17-43)?	25 (16-50) ??	0.464[a]
Symptom duration, years median (IQR)	6 (2-12)	5 (2-10)	7 (2-14)	**0.027**[a]
Inflammatory back pain, n (%)	210 (41)	130 (86)	175 (48)	**<0.001**[b]
Good response of back pain to NSAID, n (%)	274 (73)	102 (84)*s*	172 (68)*ss*	**0.002**[b]
Elevated CRP (> 5 mg/L), n (%)	91 (18)	53 (35)?	38 (10)??	**<0.001**[b]
Radiographic axSpA, n (%)		77 (59)		
ASDAS-CRP, median (IQR)		2.7 (1.8-3.3)[§]		
BASDAI, median (IQR)		4.6 (2.9-5.7)?		

* Comparisons of axSpA and uLBP. *a* compared by Mann Whitney U test. *b* compared by Chi2 test. Significant *p*-values are marked in bold. Notations in the table indicate available data. If no marks, data were available on all patients. ? *n*=146. ?? *n*=353 ? *n*=141. ?? *n*=340. *s* *n*=122. *ss* *n*=252. ? *n*=150.?? *n*=358. [§] *n*=142. ? *n*=148.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

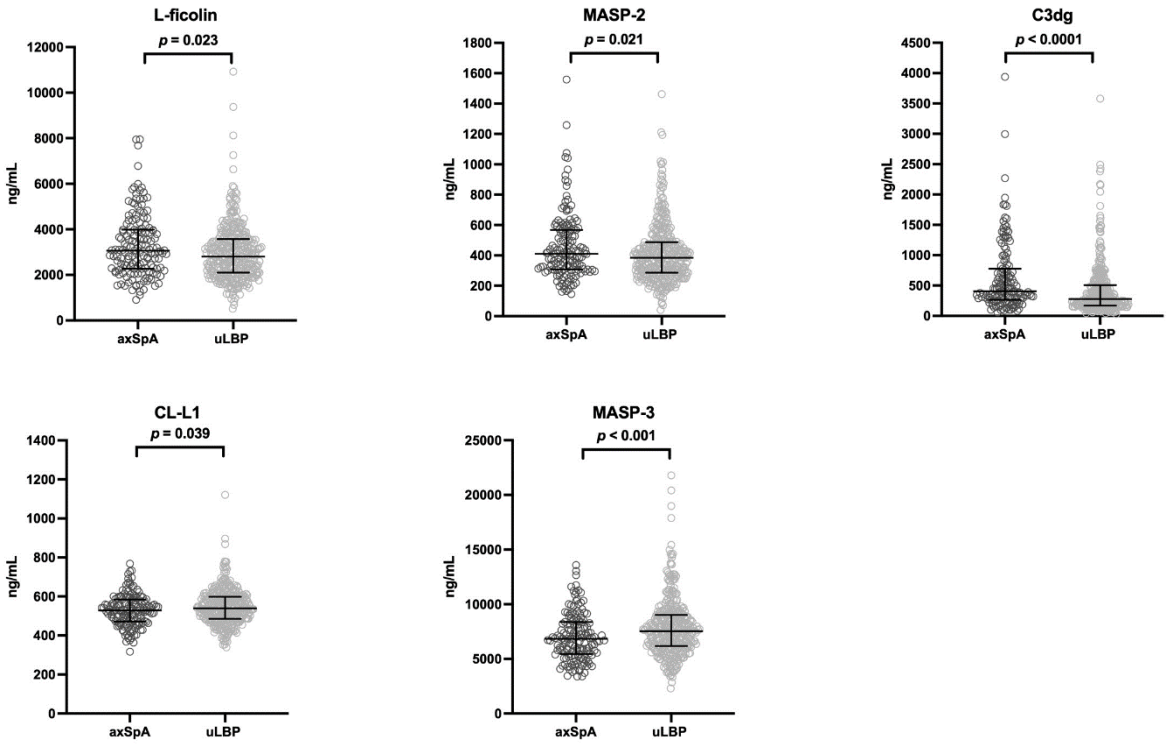


Abbildung 1: Signifikant unterschiedliche Serumlevel der lectin pathway proteins in den 2 Patientenpopulationen.

ET.11

Das Komplementsystem bei radiologischer axSpA - Biomarker für die radiologische Progression? Post-hoc-Analyse der klinischen Studie: CONSUL - multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie von axSpA-Patienten mit einem hohen Risiko einer strukturellen Progression und Beginn der Behandlung mit einem TNF-i.

Clara Mistegård[1 2], Anne Troldborg[1 2], Anne Gitte Loft[1], Steffen Thiel[2], Burkhard Muche[3], Valeria Rios Rodriguez[3], Murat Torgutalp[3], Mikhail Protopopov[3], Joachim Listing[4], Joachim Sieper[3], Denis Poddubnyy[3], Fabian Proft[3]

[1]Aarhus University Hospital, Department of Rheumatology, Aarhus, Denmark
[2]Aarhus University, Department of Biomedicin, Aarhus, Denmark
[3]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Gastroenterology, Infectiology and Rheumatology (including Nutrition Medicine), Berlin, Deutschland
[4]Deutsches Rheuma Forschungszentrum, Berlin, Deutschland

Einleitung:

Die pathophysiologischen Prozesse, die an der Entwicklung struktureller Veränderungen im Zusammenhang mit der röntgenologischen axialen Spondyloarthritis (r-axSpA) beteiligt sind, bleiben weitgehend unverstanden. Dennoch werden eine hohe Krankheitsaktivität, ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und bestehende Syndesmophyten mit einer radiographischen Progression in Verbindung gebracht. Das Komplementsystem ist ein entzündungsfördernder Teil des angeborenen Immunsystems und im Tiermodell wurde gezeigt, dass die Hemmung der Komplementaktivierung mit einer Reduktion struktureller Veränderungen der axSpA einhergeht (1). Ziel dieses Projekts war die Untersuchung der Komplementaktivierung und der Serumspiegel von Komplementproteinen sowie ihre Zusammenhänge mit der radiologischen Progression der Wirbelsäule über einen Zeitraum von zwei Jahren in einer Längsschnittkohorte von axSpA-Patienten mit aktiver r-axSpA und hohem Risiko einer radiologischen Progression, die im Rahmen der randomisierten kontrollierten Studie CONSUL rekrutiert wurden.

Methoden:

Alle untersuchten Patienten hatten eine aktive r-axSpA und Risikofaktoren für eine radiographische Progression der Wirbelsäule (BASDAI >4, sowie ein erhöhtes CRP und/oder ≥1 Syndesmophyt(en)). Die Serumproben wurden zu Beginn der Studie (n = 96) und nach 108 Wochen (n = 89) TNFi-Therapie entnommen und mittels Immunoassays auf lectin pathway proteins (L-Ficolin, M-Ficolin, H-Ficolin, CL-L1, MBL, MASP-1, MASP-2, MASP-3 und MAp44) und das Komplementaktivierungsprodukt C3dg untersucht. Die Röntgenaufnahmen wurden bei Studienbeginn und nach 108 Wochen durchgeführt und von drei Experten im Hinblick auf klinische Daten und Chronologie verblindet unabhängig

voneinander ausgewertet. Knochenneubildung wurde definiert als Wachstum bestehender Syndesmophyten und/oder neue Syndesmophyten in der Übereinstimmung aller 3 Experten.

Ergebnisse:

Die Patienten Charakteristika sind in Tabelle 1 aufgeführt. Insgesamt entwickelten 19 Patienten zu Woche 108 Knochenneubildung und die Serumspiegel von MASP-1, MASP-2 und C3dg waren zu Baseline in diesen Patienten erhöht, während die Basisserumspiegel von MASP-3 erniedrigt waren (alle p<0,05). MASP-1, MASP-3 und C3dg Baselinewerte sagten in einer univariaten logistischen Regressionsanalyse die Entwicklung der Knochenneubildung voraus, während dies für das CRP nicht der Fall war. In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse blieb dies für MASP-1, MASP-3 und C3dg signifikant. Die L-Ficolin- und C3dg-Werte waren in Woche 108 bei Patienten mit Knochenneubildung erhöht, und deren Serumspiegel in Woche 108 sagten die Entwicklung von Knochenneubildungen in einer univariaten logistischen Regressionsanalyse voraus. In einer multivariaten Regressionsanalyse blieb C3dg weiterhin signifikant (p<0,05).

Schlussfolgerung:

In dieser Studie korrelierte die Komplementaktivierung, gemessen durch C3dg, und die Serumspiegel von MASP-1 und MASP-3 vor der Einleitung einer TNF-I-Therapie mit der Entwicklung von Knochenneubildungen in Woche 108. Darüber hinaus zeigten sich erhöhte Konzentrationen von C3dg und L-Ficolin in Woche 108 mit der Knochenneubildung verbunden. Diese Ergebnisse bestätigen die Beteiligung der Komplementaktivierung an der Knochenneubildung bei r-axSpA.

Quellenangaben:

1 Yang C et al. Sci Rep. 2016

Table 1 Baseline demographics of the investigated patient population from the CONSUL RCT (*n* = 96)

Age, median (IQR)	37 (31-45)
Male, n (%)	70 (73)
HLA-B27 positive, n (%)	80 (83)
Previous bDMARD treatment, n (%)	21 (22)
Symptom duration in years, median (IQR)	12 (6.0-20)
Smoking, n (%)	36 (38)
mSASSS, median (IQR)	5.0 (0.3-18)
Syndesmophytes, median (IQR)	1.8 (0-6.3)
Presence of $=$1 syndesmophyte(s)d, n (%)	47 (49)
CRP, median (IQR)	9.2 (3.2-19)
Elevated CRP (>5 mg/L), n (%)	64 (67)
ASDAS-CRP, median (IQR)	3.6 (3.1-4.1)
BASDAI, median (IQR)	6.2 (5.2-6.8)

dDetermined by 3 calibrated readers blinded for clinical data.

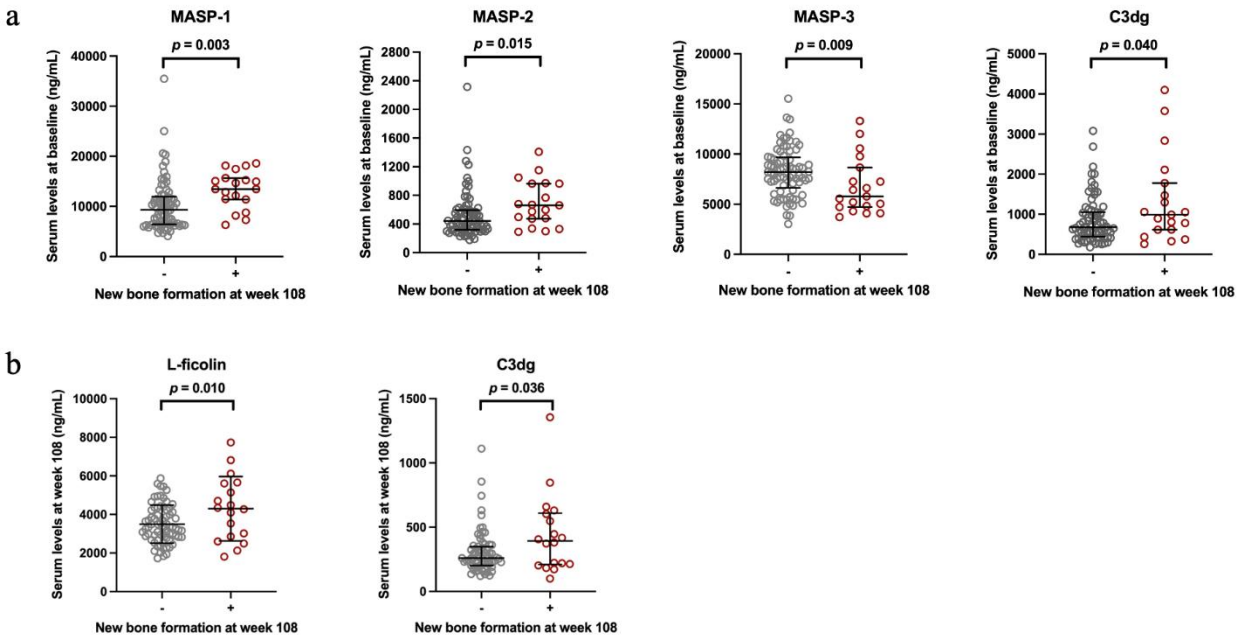


Fig. 1 a) MASP-1, MASP-2, MASP-3, and C3dg serum levels at baseline according to development of new bone formation at week 108. **b)** L-ficolin and C3dg serum levels at week 108 according to development of new bone formation at week 108. New bone formation was defined as growth of syndesmophytes and/or new syndesmophytes determined by 3-reader-agreement. *p*-values indicate comparisons between groups by t-test. Bars indicate median and IQR (MASP-1, MASP-2, MASP-3, C3dg), and mean and sd (L-ficolin).

ET.12

Effects and tolerability of low to moderate biomechanical stress during leisure sport activity in patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis

Filippo Fagni[1 2], David Simon[1 2], Melek Yalcin Mutlu[1 2], Ioanna Minopoulou[1 2], Manuel Krieter[3], Georg Schett[1 2], Arnd Kleyer[1 2], Axel Hueber[1 4]

[1]Friedrich Alexander University Erlangen-Nuremberg and Universitätsklinikum Erlangen, Department of Internal Medicine 3 - Rheumatology and Immunology, Erlangen, Deutschland
[2]Deutsches Zentrum für Immuntherapie (DZI), Friedrich Alexander University Erlangen-Nuremberg and Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland
[3]Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medical University, Department of Dermatology, Nürnberg, Deutschland
[4]Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medical University, Division of Rheumatology, Nürnberg, Deutschland

---

Introduction:

The concept of mechano-inflammation is an accepted pathogenic model to explain the development of enthesitis in PsA[1]. However, the lack of systematic observations in PsA patients does not allow to provide evidence-based proof of this concept in humans. Thus, we aimed to assess the effects of mechanical strain on the entheses of patients with psoriasis and PsA exposed to the sport of badminton, which exerts relevant level mechanical stress on upper and lower extremities.

Methods:

Patients with fulfilling CASPAR criteria for PsA and with a dermatologist-confirmed diagnosis of psoriasis were recruited. Participants underwent a physical examination (US assessor independent) of 29 entheses and ultrasound of the entheses at lateral humeral epicondyle, inferior patellar pole, and of the Achilles tendon before and after a 60-minutes training session of amateur badminton through two separate rheumatologists. One week later participants were interviewed for adverse events and pain. Images were scored by two blinded independent readers for entheseal pathologies[2]. The study was approved by the ethics committee (#226_18B).

Results:

Seven PsA patients and 9 psoriasis patients were included. Baseline characteristics and disease activity measures are reported in Table 1. At baseline, VAS pain (cm) (median, (IQR)) was 0,5 (0-2,25), the number of painful entheses was 12/464. After training, no significant change in pain (0 (0-2)) nor tender entheses (13/464) emerged. At ultrasound, 3 patients (2 PsA, 1 Psoriasis) developed a grade-1

power-doppler signal at 5 entheses, which remained clinically silent (Table 2). After a week, pain remained stable (0,5 (0-3)). One PsA participant with active disease at baseline experienced an increase in disease activity with onset of arthritis in 3 joints. A single adverse event (disc protrusion) was reported.

Conclusions:

Our study shows that low-to-moderate mechanical strain on entheses by amateur-level badminton as leisure activity is well tolerated by patients with psoriasis and PsA and does not lead to an increase in disease activity.

References:

1 Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(12):731-741. doi:10.1038/nrrheum.2017.188
2 Simon D, Kleyer A, Bayat S, et al. Biomechanical stress in the context of competitive sports training triggers enthesitis. Arthritis Res Ther. 2021;23(1):172. Published 2021 Jun 21. doi:10.1186/s13075-021-02530-x

Disclosures:

This study was supported by a conditional grant by Novartis and supported by Samsung providing HS50.

Table 1: Baseline characteristics of PsA and Psoriasis patients

	PsA	Psoriasis
n (% female)	7 (14%)	9 (33%)
age (yrs) (mean (min;max))	39,3 (23;58)	44,1 (32; 62)
disease duration (mean)	10,6	24,2
smoker status	1/7 (14 %)	3/9 (33%)
BMI (mean (min;max))	29,9 (19,7; 42,9)	23,6 (20,7; 25,6)
comorbidities (>1)	1/7 (14%)	1/9 (11%)
IBD	2/7 (28%)	1/9 (11%)
Uveitis	0/7 (0%)	1/9 (11%)
systemic therapy		
no systemic therapy	1/7 (14%)	6/9 (66%)
csDMARD	1/7 (14%)	-
tsDMARD	2/7 (28%)	1/9 (11%)
TNFi	1/7 (14%)	1/9 (11%)
IL-17i	1/7 (14%)	1/9 (11%)
IL-23i	1/7 (14%)	-
disease activity		
DAPSA (mean (min;max))	6,1 (0,8; 19)	N/A
MDA	5/7 (71,4%)	N/A

Table 2: Ultrasound results before and after training

	Pre	Post
Inflammatory changes		
Hypoechogenicity	14/96	14/96
Thickening	2/96	2/96
Power-Doppler signal	1/96	6/96
Structural changes		
Calcifications/Enthesiophytes	15/96	15/96
Erosions	0/96	0/96

ET.13

Natural killer cells possess senolytic activity against non-malignant dermal myofibroblasts - a new therapeutic window in Systemic Sclerosis?

Merle Freitag[1], Lea Rodon[1], Meike Ewald[1], Wolfgang Merkt[1], Lars-Oliver Tykocinski[1], Hanns-Martin Lorenz[1], Franca Deicher[1], Ivana Andreeva[1]

[1]Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V - Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie, Heidelberg, Deutschland

---

Einleitung:

There is an unmet medical need for novel therapies in Systemic Sclerosis (SSc). Fibrosis is driven by the accumulation of myofibroblasts. Recent preclinical studies demonstrated that fibrosis can be ameliorated by eliminating activated (FAP+) and/or senescent myofibroblasts. Here, we hypothesized that myofibroblast accumulation is due to an impaired immune clearance and investigated the potential of natural killer (NK) cells to eliminate fibrotic myofibroblasts.

Methoden:

We used a co-culture system and flow cytometry to investigate the cytotoxicity of NK cells against primary skin myofibroblasts. Senescence was induced by Xray radiation. Killing mechanisms were deciphered by blocking strategies. Peripheral blood mononuclear cells from 20 SSc patients and 15 healthy donors and surface ligands of NK cell receptors on 5 healthy and 3 fibrotic (morphea) primary skin myofibroblasts were analyzed by flow cytometry.

Ergebnisse:

NK cells preferentially killed senescent dermal myofibroblasts. Killing of senescent myofibroblasts could be enhanced by pre-activation of NK cells with IL-2. We identified granular exocytosis and thus natural cytotoxicity as leading mechanism mediating elimination of myofibroblasts, while death receptor-mediated cytotoxicity played a minor role.
Myofibroblasts expressed a set of activating ligands known to regulate granule exocytosis that was conserved across donors. An inhibitory ligand of natural cytotoxicity, HLA-E, was also expressed and significantly enhanced on myofibroblasts by NK cell-derived IFN-gamma.
The corresponding receptors to the ligands found on myofibroblasts were constitutively expressed on NK cells from healthy donors and SSc patients. Interestingly, several cytotoxicity receptors were significantly enhanced on CD8+ T cells from SSc patients compared to healthy controls.

Schlussfolgerung:

The elimination of fibrotic, including senescent, myofibroblasts by NK cells is performed by the “natural killing” type of cytotoxicity. Cytotoxicity is plastic and may be targeted to therapeutically enhance the immune clearance of myofibroblasts in fibrosis. HLA-E is a promising target as it may give negative feedback to activated NK cells.

Quellenangaben:

1 Merkt, W., et al., *Myofibroblast fate plasticity in tissue repair and fibrosis: Deactivation, apoptosis, senescence and reprogramming.* Wound Repair Regen, 2021. **29**(4): p. 678-691.
2 Merkt, W., et al., *Senotherapeutics: Targeting senescence in idiopathic pulmonary fibrosis.* Semin Cell Dev Biol, 2020. **101**: p. 104-110.

ET.14

Pathophysiological relevance of B Cell Activating Factor (BAFF) and BAFF Receptor (BAFF-R) for renal ischemia/reperfusion (I/R) injury

Sebastian Boegel[1], Tamara Möckel[1], Andreas Schwarting[1 2]

[1]University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Department of Internal Medicine I, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Mainz, Deutschland
[2]Rheumatology Center Rhineland Palatinate, Bad Kreuznach, Deutschland

---

Einleitung:

Acute kidney injury (AKI) accompanies with high morbidity and mortality. Incomplete renal recovery can lead to chronic and finally end-stage kidney disease, which results in the requirement of lifelong dialysis or kidney transplantation. The B cell activating factor (BAFF), a cytokine of the tumor necrosis factor (TNF) family, plays an important role for activation, differentiation and survival of B cells. By supporting B cells, which in turn play an important role in inflammatory processes and the production of antibodies, BAFF is related to AKI, transplantation and graft rejection.

Methoden:

In order to investigate the impact of BAFF and its receptor BAFF-R on the development of AKI, we performed the well-established ischemia/reperfusion (I/R) model in BAFF (B6.129S2-*Tnfsf13b*^{tm1Msc}/J) and BAFF-R (B6(Cg)-*Tnfrsf13c*^{tm1Mass}/J) deficient mice. To receive a first impression of the effect of BAFF and BAFF-R knockout, the transcriptome of the ischemic and contralateral control kidneys was analyzed and compared to the wildtype littermates.

Ergebnisse:

In ischemic kidneys, we detected the upregulation of the genes Lcn2, Lyz2, Cd44, Fn1 and Il1rn as well as the downregulation of Kl with different expression patterns in BAFF and BAFF-R knockout mice. Up- and downregulation of each investigated gene was higher in BAFF-R knockout and lower in BAFF knockout compared to wildtype littermates. Furthermore, Lysozyme 2 (Lyz2) expression was remarkable upregulated in ischemic kidneys in both strains.

Schlussfolgerung:

Findings of this study lead to the assumption that BAFF knockout seems to have a positive effect, while BAFF-R knockout worsened I/R injury. In addition, our study shows for the first time a remarkable renal upregulation of Lyz2 in a murine I/R model. Therefore, Lyz2 can be a conceivable predictive or early biomarker in case of I/R and AKI.

ET.15

Beim Menschen erstmalige prospektive Untersuchung des spannungsgesteuerten Wasserstoffkanals 1 (HVCN1) in Verbindung mit oxidierter DNA- und Myeloperoxidase-Spiegeln in Patienten mit Systemischem Lupus Erythematodes (SLEOx Studie) – eine Interim-Analyse

Claus-Jürgen Bauer[1], Nina Offermann[2], Caterina Gagliardi[2], Peter Brossart[1], Melania Capasso[2], Valentin Schäfer[1]

[1]Medizinische Klinik und Poliklinik III Klinik für Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, Bonn, Deutschland
[2]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland

---

Einleitung:

In der noch unzureichend verstandenen Pathogenese des systemischen Lupus erythematodes (SLE) spielen neutrophile Granulozyten nachweislich eine Schlüsselrolle. Unsere Forschung am Mausmodell ergab, dass wichtige Funktionen der Neutrophilen durch den spannungsgesteuerten Wasserstoffkanal 1 (HVCN1) reguliert werden, dessen Mangel bei alten Mäusen eine SLE-ähnliche Autoimmunerkrankung verursacht. Neben weiteren Effekten reguliert HVCN1 die Sekretion von Myeloperoxidase (MPO) und die Freisetzung neutrophiler extrazellulärer Fallen (NETs) in Mäusen und unterhält damit die Entzündung.
Auf Basis dieses Wissens und einer früheren Gen-Array-Analyse von CD16+ peripheren Blutzellen von SLE-Patienten (durch Smith et al.), die eine reduzierte HVCN1-mRNA-Expression in Neutrophilen zeigte, stellen wir die Hypothese auf, dass eine verminderte HVCN1-Expression mit nachfolgend erhöhter MPO- und NET-Freisetzung als Pathomechanismus auch beim Menschen relevant sein und wesentlich zur Krankheitsentstehung und -aktivität bei SLE beitragen könnte. Zur Hypothesenprüfung erfolgt im Rahmen der SLEOx-Studie die erstmalige klinisch-prospektive Untersuchung beim Menschen.

Methoden:

In dieser prospektiven Studie werden 50 SLE-Patienten und 50 gesunde Kontrollpersonen auf die HVCN1- Proteinexpression in peripheren Blutleukozyten und die Plasmaspiegel von MPO und oxidierter DNA (8-OHdG) untersucht, begleitet von einer SLEDAI-2K-Krankheitsaktivitätsbeurteilung und der Erfassung weiterer klinischer (Demographie, Patienten- und Behandlungsanamnese) und Labordaten (Autoimmun-, Urin- und Routineserumdiagnostik).
Die HVCN1-Proteinexpression wird mittels Durchflusszytometrie (BD FACS Symphony A5) durch gezielte HVCN1-Färbung (Alomone Labs Anti-HVCN1-Kaninchen-IgG und Invitrogen Anti-Kaninchen-IgG Alexa Fluor 488) quantifiziert. Zu den vorherigen Verarbeitungsschritten gehören die Leukozytenfärbung (CD45, CD14, CD15 und CD16), Zellfixierung und Permeabilisierung. Eine

Referenzquantifizierung der HVCN1-Proteinexpression mittels Western Blot sowie weitere mRNA- und DNA-Messungen sind geplant. Die MPO- und 8-OHdG-Spiegel werden mittels ELISA und Massenspektrometrie quantifiziert.

Ergebnisse:

Die vorläufige Analyse von 18 SLE-Patienten ergab eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den SLEDAI-2k-Scores und der HVCN1-Proteinexpression (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,563; p=0,015). Außerdem zeigte sich innerhalb der typischen SLEDAI-2k-Krankheitsaktivitätskategorien eine klare Tendenz zur steigenden HVCN1-Proteinmengenexpression mit jeder Erhöhung der Krankheitsaktivitätskategorie [siehe Abb. 1].

Schlussfolgerung:

Im Gegensatz zu früheren Studien deuten unsere bisherigen Daten aus der SLEOx-Studie auf eine positive Korrelation zwischen der HVCN1-Proteinexpression und der SLE-Aktivität hin. Eine allgemeine HVCN1-Hochregulation nach Leukozytenaktivierung als Reaktion auf die Krankheitsaktivität (neben weiteren Faktoren) könnte eine Erklärung sein. Die Validierung in einer größeren Studienkohorte folgt.

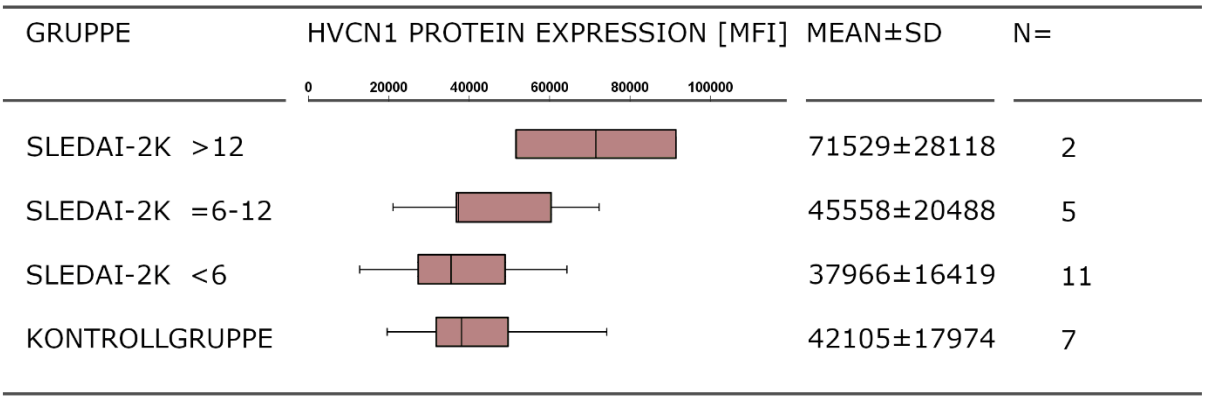
Quellenangaben:

1 Sasaki M, Tojo A, Okochi Y, et al. Autoimmune disorder phenotypes in Hvcn1-deficient mice. Biochemical Journal 2013;450:295–301.
2 Persönliche Kommunikation mit Prof Ken Smith und Dr Paul Lyons, Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK. 2022 (Bislang unveröffentlicht)

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

Abbildung: Grafische Darstellung der HVCN1-Expression in verschiedenen Krankheitsaktivitätsgruppen und bei gesunden Personen:
MFI= median fluorescence intensity
SLEDAI-2K= Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000



ET.16

Machine learning powered cytometry identifies new neutrophil states associated with inflammatory arthritis and inflammatory bowel disease

Tarik Exner[1], Wolfgang Merkt[1], Thomas Giese[2], Cemil Görkem Osmanusta[1], Ricardo Grieshaber-Bouyer[1], Mareike de Groot[1], Hanns-Martin Lorenz[1], Annika Gauss[3]

[1]Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Immunologie, Heidelberg, Deutschland
[3]Universitätsklinkum Heidelberg, Medizinische Klinik IV, Heidelberg, Deutschland

---

Einleitung:

The growing demand for molecular analyses in routine clinical settings requires bioinformatic innovations to handle exponentially increasing data complexity. Flow cytometry is widely used to analyze cell distributions on a single-cell-level, but standardized and unbiased analysis on a large scale remains a great challenge. Here, we developed a fast, scalable and user friendly system which uses machine learning to enable reproducible end-to-end cytometry analysis.

Methoden:

The pipeline starts with automated data annotation using user-defined metadata and panel information. Data is transformed using basic algebra and curve sketching of the corresponding histograms to automatically define intensity cutoffs between positive and negative populations. Gating can be imported from BD FACSDiva or FlowJo or calculated using supervised or semi-supervised machine learning. Then, downstream analysis of fluorescence intensity values and marker frequencies per sample and per group is performed. On a single cell level, clustering and dimensionality reduction including UMAP, T-SNE, PCA and trajectory analysis via diffusion maps are performed. Finally, a browser-based interface allows interactive data analysis without requiring knowledge in bioinformatic programming.

Ergebnisse:

In standardized reference data, T-cell populations of varying sizes were quantified using a total of 110 manually drawn gates. The random forest classifier outperformed other classification methods and resulted in an overall accuracy greater than 96.5%.
We then prospectively phenotyped neutrophils from healthy donor blood, paired blood and synovial fluid from patients with active inflammatory arthritis and paired blood and colon biopsies from patients with inflammatory bowel diseases (total: 56 individual flow cytometry files). Machine learning identified a distinct population of neutrophils in colon tissue, characterized by reduced

expression of CD16, CD62L, ICAM-1, IL17-RA and CXCR2 and an increased expression of CXCR4 in comparison to peripheral blood. This phenotype reflects a tissue adaptation of neutrophils, as it was identified irrespective of disease activity. In addition, we observed a separate, expanded population of CCR5+ neutrophils in colon tissue. Neutrophils in synovial fluid showed a similar upregulation of HLA-DR and CXCR4 compared to colon. However, upregulation of CCR5 and CD64, and downregulation of CD16 were less pronounced. In contrast, synovial fluid neutrophils showed an upregulation of ICAM-1, which was downregulated in colon. Additionally, synovial fluid neutrophils showed an upregulation of TNF-RII, which was absent in blood and colon tissue.

Schlussfolgerung:

Here, we presented a software pipeline that leverages machine learning to enable automated analysis of cytometry data. When applied, this technology robustly quantified T cell populations in the blood and allowed us to identify novel, tissue-specific and inflammation associated neutrophil phenotypes.

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine für diese Inhalte relevanten Interessenskonflikte.

ET.17

Genetic variants in the ABCG2 as a significant risk factor for primary gout

Blanka Stiburkova[1 2 3], Katerina Pavelcova[1], Jana Masinova[1]

[1]Institute of Rheumatology, Prag, Czech Republic
[2]First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Department of Pediatrics and Inherited Metabolic Disorders, Prag, Czech Republic
[3]First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Department of Rheumatology, Prag, Czech Republic

---

Background:

It is estimated that genetic factors affect uric acid levels by about 40%. In terms of the development of gout, the most important urate transporter is ABCG2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2), which is expressed in the proximal tubules of the kidneys and in the intestine.

Objectives:

The aim of our study was to identify new genetic variants in *ABCG2* and to determine the frequency of already known pathogenic variants in this gene in patients with primary hyperuricemia and gout.

Methods:

We collected a cohort of 450 patients, of whom 278 had primary gout and 172 had primary hyperuricemia (subjects with secondary gout were excluded from the study). We designed specific primers for all coding regions (15 exons, transcript ID: ENST00000650821), exon-intron boundaries and two deep intronic variants (rs13120400 and rs7672194). Subsequently, we optimized the conditions of PCR amplification and Sanger sequencing and examined the patients' DNA.

Results:

In our cohort, we detected a nonsynonymous variant p.Q141K with an allelic frequency of 0.22 (minor allele frequency - MAF - in the European population: 0.094). This variant increases the risk of gout, while the common p.V12M variant appears to reduce the risk (MAF in patients: 0.026, MAF in European population: 0.061). We also identified two short deletions (p.K360del and p.F373del) and 14 rare missense variants: p.M71V, p.G74D, p.M131I, p.R147W, p.T153M, p.I242T, p.R236X, p.F373C, p.T421A, p.T434M, p.S476P, p.A528T, p.S572R, and p.D620N (1). According to functional studies, eight of these variants lead to reduced transport function of ABCG2: p.M131I, p.R147W, p.T153M, p.R236X, p.F373C, p.T434M, p.S476P, and p.S572R (2).

Conclusion:

Our data suggest that the common variant p.Q141K and most of the rare variants affect the transport function of the ABCG2 protein and are a significant risk factor for primary hyperuricemia and gout.

References:

1. Stiburkova B, et al. Functional non-synonymous variants of ABCG2 and gout risk. Rheumatology (Oxford). 2017 Nov 1; 56(11):1982-1992.
2. Toyoda Y, et al. Functional characterization of clinically-relevant rare variants in *ABCG2* identified in a gout and hyperuricemia cohort. Cells. 2019 Apr 18;8(4).

Acknowledgements

This study was supported by the project for conceptual development of research organization (Institute of Rheumatology, 00023728) and by the grant from the Czech Republic Ministry of Health (NU22-01-00465).

ET.18

Histopathologische Merkmale und Autophagie-Aspekte der Ku-positiven-Myositis

Marie-Therese Holzer[1], Udo Schneider[2], Anne Schänzer[3], Sarah Léonard-Louis[4], Olivier Benveniste[5], Joachim Weis[6], Kristl Claeys[6 7], Benedikt Schoser[8], Frederica Montagnese[8], Akinori Uruha[9 10], Melanie Huber[11], Laure Gallay[12], Nathalie Streichenberger[13], Martin Krusche[1], Corinna Preuße[9], Werner Stenzel[9]

[1]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Sektion Rheumatologie, Hamburg, Deutschland
[2]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Rheumatologie, Berlin, Deutschland
[3]Justus-Liebig-University Giessen, Institut für Neuropathologie, Giessen, Deutschland
[4]Pitié-Salpêtrière University Hospital, Reference Center of Neuromuscular Pathology Paris-Est, Paris, France
[5]Pitié-Salpêtrière University Hospital, Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Paris, France
[6]RTWH Aachen, Institut für Neuropathologie, Aachen, Deutschland
[7]KU Leuven, Laboratory for Muscle Diseases and Neuropathies, Leuven, Belgium
[8]Friedrich-Baur-Institut, Ludwig-Maximilians-Universität, Klinik für Neurologie, München, Deutschland
[9]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Neuropathologie, Berlin, Deutschland
[10]Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Department of Neurology, Tokyo, Japan
[11]Kerckhoff-Klinik, Rheumatologie, Bad Nauheim, Deutschland
[12]Edouard Herriot University Hospital, Hospices Civils de Lyon, Department of Internal Medicine, Lyon, France
[13]Groupment Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Department of Neuropathology, Lyon, France

---

Einleitung:

Die Ku$^+$-Myositis zählt zu den selteneren Myositisformen. Die Antikörper sind mit vielen Kollagenosenformen assoziiert, dementsprechend vielfältig ist die klinische Präsentation der Patient:innen. Einzelne wenige histopathologische Untersuchungen zeigten bisher ein breites Bild mit inflammatorischen oder nekrotisierenden Aspekten[1,2,3]. Nichtsdestotrotz ist eine genaue Charakterisierung der Ku$^+$-Myositiden bisher ausstehend.
Ziel der Studie war die detaillierte histopathologische und transkriptionelle Untersuchung von Muskelproben von Ku$^+$-Patient:innen mit Myositis um Gemeinsamkeiten und eventuelle pathophysiologische Mechanismen aufzudecken.

Methoden:

Die Muskelbiopsien von 23 Patient:innen mit Ku$^+$-Antikörperstatus und klinischen sowie morphologischen Zeichen einer Myositis wurden am neuropathologischen Institut der Charité Berlin

histopathologisch, immunhistochemisch und mittels quantitativer Polymerasekettenreaktion analysiert. Es erfolgte ferner ein Vergleich mit den Biopsien von Nicht-Erkrankten (Non-disease controls, NDCs) und von Patient:innen mit immun-mediierter nekrotisierender Myopathie (IMNM).

Ergebnisse:

Die Patient:innen waren zu 91% Frauen und durchschnittlich 55 Jahre alt. Es bestand in 30% der Fälle ein Overlap zur systemischen Sklerose, in 26% lag eine isolierte Myositis vor, in je 13% der Fälle ein Overlap zum primären Sjögren-Syndrom beziehungsweise zur rheumatoiden Arthritis. Alle Patient:innen präsentierten Myalgien, wovon 9 keine Zeichen einer Muskelschwäche aufwiesen. Eine Erhöhung der Kreatinkinase war in 91% der Fälle zu verzeichnen. Die histopathologischen Untersuchungen zeigten ein breites Spektrum mit milder bis sehr ausgeprägter Myositis. MHC cl. I zeigte eine stärkere Überexpression als MHC cl. II mit jeweils diffuser, fokal verstärkter Expression. Bei fast allen Proben (87%) stellten wir in unterschiedlichem Ausmaß Nekrosen mit zeitgleichen inflammatorischen Aspekten fest. Außerdem bemerkten wir in 59% der Biopsien kleine Vakuolen und in 62%, respektive 60% und 76% der Fälle $p62^+$- beziehungsweise $LC3^+$- und Myotilin-Aggregate. In der Immunfluoreszenz zeigte sich eine Co-Lokalisation von p62 und Myotilin. Interessanterweise war die *P62* Genexpression weder in Ku^+- noch in IMNM-Patient:innen im Vergleich zu NDC erhöht. Die *LC3* Genexpression hingegen war bei Ku^+-Patient:innen im Vergleich zu IMNM-Patient:innen signifikant erhöht (Abbildung 1).

Schlussfolgerung:

In dieser Untersuchung konnten wir ein histopathologisches Muster von Ku^+-Myositiden mit dominierend MHC cl. I Überexpression, Inflammation, Nekrosen und kleinen Vakuolen sowie einer spezifischen $p62^+$- und $LC3^+$-Aggregation insbesondere in ausgeprägt inflammatorischen Biopsien definieren. Die Co-Lokalisation von p62 und Myotilin könnte auf eine Proteinaggregation und Induktion von Autophagie-Pfaden hindeuten und ist nun Gegenstand fortführender Untersuchungen.

Quellenangaben:

1 Rigolet A, Musset L, Dubourg O, Maisonobe T, Grenier P, Charuel JL, Behin A, Herson S, Amoura Z, Benveniste O. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: a prognosis dependent on associated lung disease. Medicine (Baltimore). 2012 Mar;91(2):95-102. doi: 10.1097/MD.0b013e31824d9cec
2 Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, Meyer A, Tohmé A, Charuel JL, Musset L, Allenbach Y, Benveniste O. Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. JAMA Neurol. 2018 Dec 1;75(12):1528-1537. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.2598
3 Lefebvre F, Giannini M, Ellezam B, Leclair V, Troyanov Y, Hoa S, Bourré-Tessier J, Satoh M, Fritzler MJ, Senécal JL, Hudson M, Meyer A, Landon-Cardinal O. Histopathological features of systemic sclerosis-associated myopathy: A scoping review. Autoimmun Rev. 2021 Jul;20(7):102851. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102851

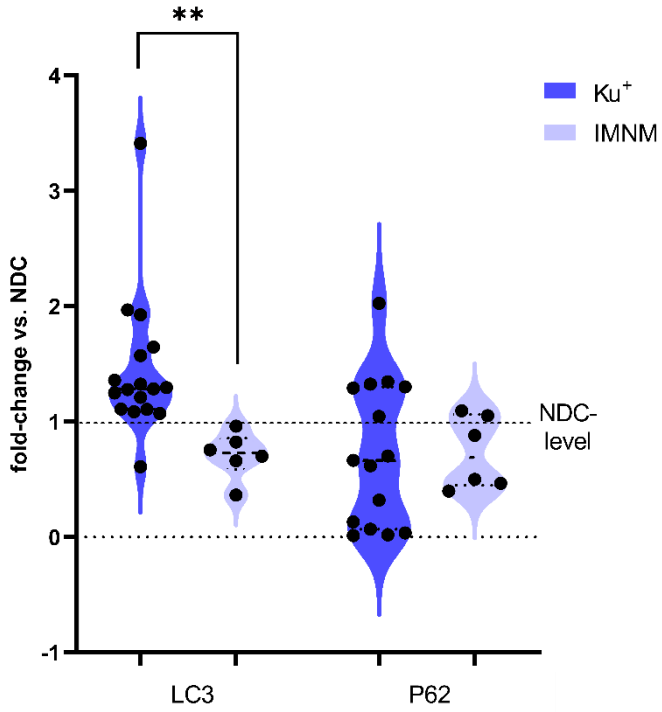
Disclosure:

Die Autoren erklären keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit dem beschriebenen Projekt.

Acknowledgement:

MTH erhielt ein Stipendium der AGJR für den Innerdeutschen Forschungsaustausch.
MK, CP und WS teilen sich die Letztautorenschaft.

Abbildung 1: Transkriptionelle Analyse von *LC3* und *P62*
Darstellung der Genexpressionsanalyse von *LC3* und *P62*, welche mittels quantitativer Polymerasekettenreaktion ermittelt wurde. Die Violin Plots stellen die Fold-Change gegenüber Nicht-Erkrankten (Non-disease control, NDC) dar. *LC3*-Genlevel sind in Ku^+-Patient:innen signifikant gegenüber Patient:innen mit immun-mediierter nekrotisierender Myopathie (IMNM) erhöht (p=0.0015), wohingegen sich die *P62*-Level nicht unterscheiden.



ET.19

Reduction of pro-inflammatory interleukins IL-6 and IL-8 secreted by skin fibroblasts in SSc patients after hematopoetic stem cell transplantation

Gunter Aßmann[1 2], Jan Weghorn[3], Christoph Rittich[4], Ryszard Turkiewicz[4], Jessica Koenig[3], Frank Neumann[2]

[1]RUB University Hospital JWK Minden, Rheumatology, Minden, Deutschland
[2]University Medical School of Saarland, Jose-Carreras institution for gene therapy, Homburg/Saar, Deutschland
[1]RUB University Hospital JWK Minden, Rheumatology, Minden, Deutschland
[4]RUB University Hospital JWK Minden, Pulmonology, Minden, Deutschland

---

Einleitung:

Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune connective tissue disease defined by fibrosis of skin and internal organs as well as vascular impairment accompanied by a significantly higher mortality rate than in the general population. Therefore, early severe courses of SSc should be provided for intensified treatment such as hematopoetic stem cell transplantation (autoTx). In addition to the fibrosis several features of SSc often show a phenotype of auto-inflammation which is thought to be mediated by the TH17 pathway in addition to other inflammatory factors [1].

Methoden:

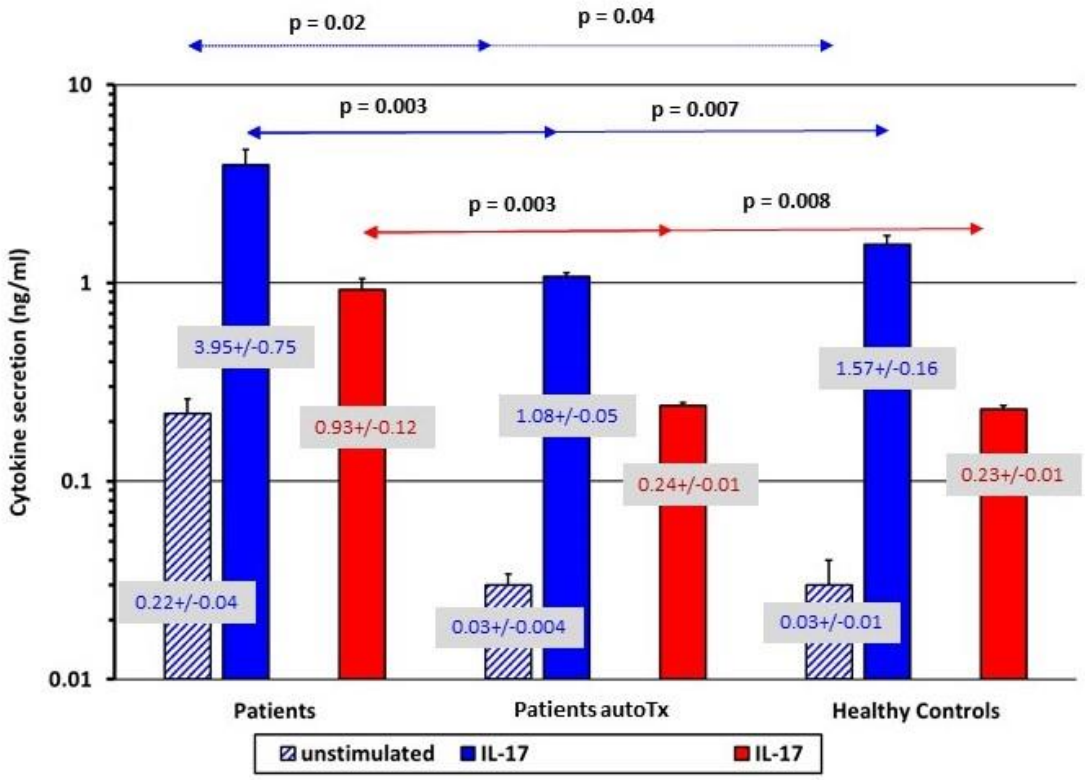
Here we investigated cultures of skin fibroblasts derived from SSc (3 to 6 months) after successful autoTx as well as without autoTx compared to healthy controls (HC) to evaluate the different expression of pro-inflammatory cytokines (interleukin-1-beta, interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8)) after stimulation of interleukin-17 (IL-17) and combined with tumor growth factor-beta (TGF-beta), measured by concentrations (ng/ml, +/-standard error) in the cellular supernatant using ELISA tests. SSc patients (n=8, aged 43 to 65 years), three of them after autoTx (n=3, aged from 54 to 59 years) and healthy controls (n=4, aged 40 to 53 years) underwent a skin biopsy of the lateral abdominal wall or forearm. The cells were stimulated by 25 ng/ml of IL-17 and 2.5 ng/ml of TGF-beta for 48h. The differences between SSc, SSc after autoTx and HC were statistically analysed by t-test (with fisher`s correction).

Ergebnisse:

IL-8 and IL-6 secreted by native fibroblasts showed a significantly higher concentration in SSc compared to HC after IL-17 stimulation (figure 1); in addition, the IL-8 and IL-6 concentrations after autoTx developed to the level of HC being significantly lower compared to SSc without autoTx (figure 1). After

IL-17 stimulation together with TGF-beta the concentration of IL-8 (but not IL-6) concentrations also resulted in significantly higher values for SSc fibroblasts compared to HC as well as SSc patients after autoTx (1.99+/-0.23 vs. 0.47+/-0.07 [p=0.0007] vs. 0.63+/-0.06 [p=0.0008]). IL-1beta did show any differences between the subgroups (data not shown).

Figure 1: Secretion of IL-6 und IL-8 skin fibroblasts in healthy controls and SSc +/- autoTx



Schlussfolgerung:
Skin fibroblasts in SSc patients showed significantly stronger IL-6 and IL-8 driven pro-inflammatory properties than HC, in particular, after stimulation IL-17; furthermore, the secretion of IL-6 and IL-8 by SSc skin fibroblasts seems to be reduced by the hematopoetic stem cell transplantation to the level of HC. In what way IL-6 and IL-8 may be a potential biomarker for disease activity of SSc remains the subject of further research.

Quellenangaben:

1 Bellando-Randone et al, JSRD (2021) Vol. 6(3) 227-235

Offenlegungserklärung:

G. Aßmann: 2020-2023 regelmäßige Vortragstätigkeit für Pfizer, Novartis, BMS und Boehringer-Ingelheim. Die übrigen Autoren geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht

ET.20

Development of an in-tube diagnostic assay for cellular autoimmune monitoring in psoriatic arthritis.

Marco Krasselt[1], Natalya Gruz[1], Ulf Wagner[1]

[1]Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Leipzig, Klinikbereich Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

---

Objective:

Aim of the project was to develop an in vitro method for point of care measurement of the IL-23/Th-17-axis in peripheral blood immune cells in a whole blood assay. Innate stimuli were used to activate antigen-presenting monocytes, which in turn trigger Th17 differentiation. Long-term goal is the identification of prognostic parameters for the therapeutic response to biologicals.

Methods:

Vacutainer vials were coated with immobilized TNF receptor 2 as mTNF stimulus or with IgG Fc fragments as controls. In a second set test of test tubes, ionized calcium and LPS were used. Whole blood was given directly into the tube to allow for stimulation of monocytes and lymphocyte in direct cell-cell contact. As read-out parameters, both monocytic and lymphocytic cytokines were determined by ELISA and by LUMINEX multiplex assay in the super at at after 16 h of incubation.

Results:

in the project, priming and stimulation of peripheral blood monocytes in whole blood was optimized in order to maximize T cell activation during direct monocytes – T cell contact. With the final protocol, robust production of both monocytic and lymphocytic cytokines could be induced in whole blood samples from healthy donors. The combined stimulation with increased ionized calcium concentrations, and LPS was found to induce both the highest monocytic cytokines response and the strongest activation of IL-23 and IL-17.

Conclusion:

The responsiveness of the IL-23/Th17 axis in peripheral blood samples can be monitored by an easy to use in-tube test assay followed by cytokine measurement in the supernatant. The system will be used in future diagnostic studies investigating a possible link between the IL-23/Th17 axis and clinical response to IL-17 – blocking therapies.

Offenlegungserklärung:
This study was partially supported by Novartis Pharma GmbH.

ET.21

Clinical characterization and transcriptome analysis of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patient subpopulations to identify common patterns and biomarkers in a dual approach

Rasmus Schindehütte[1], Tamara Möckel[1], Sebastian Boegel[1], Andreas Schwarting[1 2]

[1]University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, Department of Internal Medicine I, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Mainz, Deutschland
[2]Rheumatology Center Rhineland Palatine, Bad Kreuznach, Deutschland

---

Einleitung:

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multisystem, chronic autoimmune disease. Clinical appearance and treatment requirements vary widely between patients and depending on disease activity. This heterogeneity demonstrates the circumstance that there is no one-size-fits-all method in the care and treatment of those affected and thus the need for a more individual management of patients affected by SLE. Furthermore, while parameters for ascertaining disease activity are well established, tools to predict the course of disease and which clinical manifestations will occur are non-existent.

Methoden:

Therefore, the research objective of this study is to examine the combined transcriptome analysis of whole blood samples of SLE patients (n=25) in the context of their clinical presentation. Patient's medical reports were retrospectively compiled with special focus on course of the disease, disease activity, organ and tissue involvement. Finally, characteristic clinical appearance was linked to certain gene signatures in order to find common patterns within different SLE subpopulations.

Ergebnisse:

By analyzing the transcriptomic data, our study revealed two characteristic patterns in a subset of the SLE patients. While the greater expression of interferon induced proteins 27, 44 and 44 like (IFI27, IFI44, IFI44L) seemed to indicate increased disease activity, a pattern featuring predominantly IL1R2 (Interleukin 1 Receptor Type 2) and ACSL1 (Acyl-CoA Synthetase Long Chain Family Member 1) at the same time appeared to be indicative of an involvement of the kidneys and the hematological system. Moreover, patients displaying this pattern tended to have a lower disease activity in the time period around the day of blood sample collection.

Schlussfolgerung:

In conclusion, our preliminary findings suggest the existence of small subpopulations within our cohort of SLE patients with similar clinical presentations and stereotypical gene patterns. Additionally, revealed signatures seem to be qualitative predictors of disease activity. By utilizing a validation cohort, the final objective is to replicate and confirm our findings.

ET.22

Veränderungen der Alpha2-Adrenozeptoren beim primären Raynaud-Syndrom

Tanja Lange[1], Catharina Frahm[1], Finn Lübber[1], Hanna Graßhoff[1], Alexander Hackel[1], Sebastian Klapa[1], Harald Heidecke[2], Antje Müller[1], Anja Stähle[3], Gabriela Riemekasten[1]

[1]Lübeck, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland
[2]Luckenwalde, Firma CellTrend, Luckenwalde, Deutschland
[3]Universität zu Lübeck, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Lübeck, Deutschland

---

Einleitung:

Das primäre Raynaud-Syndrom (pRS) ist eine überschießende vasospastische Reaktion der akralen arteriellen Anastomosen auf Kälte, Anstrengung oder psychosoziale Stressoren. Pathomechanistisch wird eine Rolle der Alpha2-Adrenozeptoren (A2AdR) vermutet, die durch glatte Gefäßmuskelzellen exprimiert werden und eine Vasokonstriktion hervorrufen [1]. In der vorliegenden Arbeit sollte in Personen mit pRS untersucht werden, ob A2AdR in neutrophilen Granulozyten verändert sind und ob sich entsprechende Autoantikörper gegen A2AdR nachweisen lassen.

Methoden:

In gesunden Personen mit pRS und gematchten Kontrollpersonen wurden Vitalparameter erfasst und die mRNA- und Proteinexpression von A2AdR in isolierten neutrophilen Granulozyten gemessen. In der pRS-Gruppe wurde zudem die Raynaud-Symptomatik mittels zweier Fragebögen abgeschätzt und eine ELISA-Messung von Immunglobulin (Ig)G-Autoantikörpern gegen A2AdR durchgeführt.

Ergebnisse:

Die diastolische Blutdruckwerte lagen bei Personen mit pRS höher als bei den gesunden Kontrollpersonen. Hinsichtlich Alter, body mass index (BMI), Herzrate, systolischem Blutdruck und Sauerstoffsättigung ergaben sich keine Unterschiede. Alle drei Subtypen der A2AdR (A2A, A2B und A2C) konnten in neutrophilen Granulozyten auf mRNA- und Proteinebene nachgewiesen werden. Die mRNA-Expression aller drei Subtypen lag in der pRS-Gruppe deutlich niedriger als bei den Kontrollpersonen (Abbildung 1). Es zeigten sich keine Unterschiede in der Protein-Expression. In der pRS-Gruppe ergaben sich insgesamt positive Korrelationen zwischen Alter, BMI, Herzrate, A2AdR-mRNA-Expression und A2AdR-IgG, während all diese Parameter negative Korrelationen mit der Ausprägung der Raynaud-Symptomatik zeigten (Abbildung 2).

Schlussfolgerung:

Alter, BMI, Herzrate, A2AdR-mRNA-Expression in neutrophilen Granulozyten und A2AdR-IgG scheinen bei Personen mit pRS zusammenzuhängen und insgesamt mit einer niedrigeren Raynaud-Symptomatik einherzugehen. In weiteren Studien muss nun untersucht werden, ob diese Zusammenhänge pathophysiologisch von Bedeutung sind und ob die Veränderungen der A2AdR Ursache oder Folge des pRS sind.

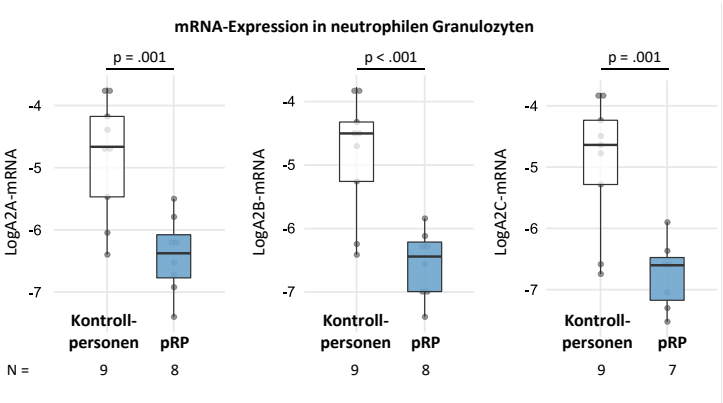


Abbildung 1 | A2AdR-mRNA Expression in neutrophilen Granulozyten

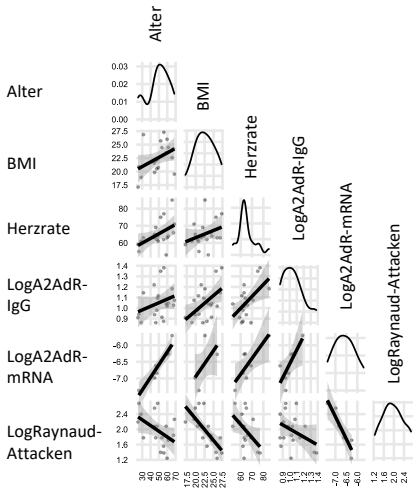


Abbildung 2 | Zusammenhänge zwischen Alter, BMI, Herzrate, A2AdR-mRNA-Expression in neutrophilen Granulozyten und A2AdR-IgG bei pRS. Log = Logarithmierte Werte.

Quellenangaben:
1 Fardoun MM, Nassif J, Issa K, Baydoun E, Eid AH. Raynaud's Phenomenon: A Brief Review of the Underlying Mechanisms. Front Pharmacol. 2016 Nov 16;7:438. doi: 10.3389/fphar.2016.00438. PMID: 27899893; PMCID: PMC5110514.

Offenlegungserklärung:

Es besteht kein Interessenskonflikt

ET.23

Comparison of histological and molecular characteristics of patients with active rheumatoid arthritis and patients in remission

Selina Ohl[1], Klaus Frommer[1], Markus Rickert[2], Stefan Rehart[3], Ulf Müller-Ladner[1], Elena Neumann[1]

[1]Justus Liebig University Gießen, Gießen, Deutschland
[2]University Hospital Giessen and Marburg, Gießen, Deutschland
[3]Agaplesion Markus Hospital, Frankfurt am Main, Deutschland

---

Einleitung:

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease. Characteristic of the disease is an inflamed synovium and destruction of cartilage and bone. Since there is no cure for the disease, the therapeutic goal is remission. However, knowledge of remission and its underlying characteristics is limited and needs to be better characterized.
Objectives: Characterization of remission in RA by comparison of histological and molecular features in the synovium of active RA patients compared to remission.

Methoden:

RA patients (43-81 years) were classified as active or in remission after joint replacement surgery based on laboratory (e.g. ESR, CRP, leucocytes) or clinical parameters (e.g. painful joints, pain, medication). The Krenn score was used to assess synovitis. To study remission at RNA level, RASF from both patient groups were stimulated with IL-1 for 24 hours and analysed by RNA sequencing. Evaluation included analysis of differentially expressed genes (DEG) based on a combination of absolute expression, divergence and significance as well as gene set enrichment analysis of DEGs.

Ergebnisse:

Clinical classification of the RA patients resulted in the inclusion of 20 active and 19 patients in remission. Patients in remission showed lower values in the Krenn score regarding hyperplasia (P=0.021) and total Krenn score (P=0.022). Sub-analyses regarding the medication (e.g. biologicals, DMARDs, NSAIDs, glucocorticoids) showed a significant reduction of hyperplasia with biologics (4.2 fold decrease). RNA sequencing indicated homogeneity of expressed genes and the underlying pathways between remission and active RA patients. These results were evident in both the unstimulated approach and the stimulated RASF. However, RNAseq identified several DEGs including IL-36B (-0.12fold), cathepsin K (-0.60fold) and folliculin (-0.65fold) which were downregulated in remission and play a crucial role in RA progression.

Schlussfolgerung:

To investigate the histologic and molecular differences that might better characterize remission in RA, the synovium of patients after joint replacement surgery was examined. Histological examination showed lower values for inflammation and hyperplasia, especially in patients receiving biologics. RNA sequencing showed altered gene expression of proinflammatory genes with lower expression in patients in remission. Especially genes of the proinflammatory IL-36 family seem to play an important role in achieving remission.

ET.24

Impaired B cell function under JAK inhibition recovers quickly after treatment cessation.

Natalie Frede[1], Raquel Lorenzetti[1], Janika Hueppe[1], Marei-Theresa Schleyer[1], Ana Cecilia Venhoff[1], Reinhard Voll[1], Jens Thiel[1 2], Marta Rizzi[1], Nils Venhoff[1]

[1]Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Freiburg, Deutschland
[2]Medizinische Universität Graz, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie, Graz, Österreich

---

Introduction:

Janus kinase (JAK) inhibitors have been established in the treatment of various immune-mediated diseases (IMIDs), such as rheumatoid arthritis (RA), and are currently under investigation for numerous other IMIDs. JAK-STAT signalling is essential for B cell activation and differentiation and IL-21 signalling through STAT3 is required for the establishment of long-lasting antibody responses (1). We have previously shown that JAK inhibition has major effects on B cell homeostasis in-vitro with reduced activation and differentiation (2). JAK inhibition may furthermore lead to reduced vaccination responses (3, 4, 5).
To investigate whether the effects of JAK inhibition on B cell activation and proliferation are reversible, we investigated B cells from RA patients, who are treated with JAK inhibitors, ex-vivo.

Methods:

Primary B cells were isolated from peripheral blood of RA patients before and under treatment with JAK inhibitors baricitinib or tofacitinib. B cells were stimulated with CpG (T-cell independent B cell activation) or CD40L+IL21 (T-cell dependent B cell activation) and assessed by flow cytometry on days 0, 3, 6, respectively on days 0, 3, 6, 9. Antibody secretion was measured in supernatants by ELISA.

Results:

While JAK inhibition leads to a dose-dependent decrease in total B cell numbers with a profound reduction of switched memory B cell formation in vitro, we observed an increased proliferation of primary B cells from RA patients treated with baricitinib/tofacitinib upon treatment withdrawal ex-vivo. Regarding B cell subpopulations, we observed a relative expansion of switched memory B cells and plasmablasts subsequent to both, T-cell dependent stimulation with CD40L+IL21 as well as T-cell independent stimulation with CpG upon treatment withdrawal. Furthermore, we observed an increased secretion of immunoglobulins (IgG, IgA and IgM) compared to day 0 before start of JAK inhibitor treatment with both, T-cell dependent and T-cell independent stimulation.

Conclusion:

These data highlight the reversibility of effects of JAK inhibition on B cells. Drug withdrawal leads to prompt recovery of B-cell function and differentiation within days, which argues for treatment pause in case of e.g. vaccination or infection and is reassuring regarding infections under therapy as it suggests that diminished B cell responses are transient.

References:

1. Avery DT, Deenick EK, Ma CS, Suryani S, Simpson N, Chew GY, et al. B cell-intrinsic signaling through IL-21 receptor and STAT3 is required for establishing long-lived antibody responses in humans. J Exp Med. 2010;207(1):155-71.
2. Frede N, Lorenzetti R, Hüppe JM, Janowska I, Troilo A, Schleyer MT, et al. JAK inhibitors differentially modulate B cell activation, maturation and function: A comparative analysis of five JAK inhibitors in an. Front Immunol. 2023;14:1087986.
3. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75(4):687-95.
4. Winthrop KL, Bingham CO, Komocsar WJ, Bradley J, Issa M, Klar R, et al. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. Arthritis Res Ther. 2019;21(1):102.
5. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. Ann Rheum Dis. 2021;80(10):1330-8.

Offenlegungserklärung:

NV: Speaker honoraria: AbbVie, Novartis, UCB, Bristol-Myers-Squibb, Pfizer; Advisory Boards: AbbVie, Novartis, UCB; Research grants: Bristol-Myers-Squibb, Novartis, Pfizer. JT: Speaker honoraria: GSK, BMS, Astra-Zeneca, Abbvie, UCB, Lilly; Advisory Boards: Novartis, GSK, Astra Zeneca, Lilly. Grant/research support from: BMS, Novartis. RV: Speaker fees: AbbVie, Amgen, BMS, Boehringer-Ingelheim, GSK, Janssen-Cilag, Hexal, Novartis, Pfizer, Roche; Advisory JAK inhibition modulates B-cell development boards: AbbVie, Amgen, Boehringer-Ingelheim, BMS, GSK, Janssen-Cilag, Hexal, Neutrolis, Novartis, Sanofi, Takeda; Unrestricted research grants: Amgen, BMS, Novartis, Pfizer. NF received travel grants from Pfizer, Janssen, Sobi.

ET.25

Recovery of regulatory T cells by in vitro stimulation with low doses of interleukin-2 in patients with myositis

Justus Ohmes[1], Sara Comdühr[1], Luisa Monne[1], Finn Gerlach[1], Antje Müller[1], Reza Akbarzadeh[1 2], Gabriela Riemekasten[1], Jens Humrich[1]

[1]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Lübeck, Deutschland
[2]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Lübeck, Deutschland

---

Einleitung / Introduction:

In previous works we found that patients with polymyositis/dermatomyositis (PM/DM) exhibit a loss of the CD25+ regulatory T cell (Treg) subset[1] suggesting a deficiency of the Treg growth and survival factor interleukin-2 (IL-2) similar to patients with SLE for which low-dose IL-2 therapy has been successfully translated into clinical studies in recent years[2-4]. As a prerequisite for an IL-2 based immunotherapy of PM/DM, we investigated whether CD25 expression in Treg can be restored by *in vitro* stimulation with low doses of IL-2 and whether this leads to an increased transcription of molecules that are associated with the suppressive function of Treg.

Methoden / Methods:

Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with PM/DM (n=6-8) were stimulated *in vitro* for 24 hours with low (1ng/ml), mid (5ng/ml) or high doses (10ng/ml) of recombinant human IL-2. Expression of CD25 in CD4+FoxP3+CD127lo Treg and conventional CD4+FoxP3- T cells and changes in the frequencies of CD25-expressing Treg subsets were quantified by flow cytometry using QuantiBRITE® beads. mRNA expression of the IL-2 receptor chains CD25, CD122 and CD132 and of Helios, CD152, CD39 and IL-10 was quantified in PBMC by RT-PCR.

Ergebnisse / Results:

Stimulation with the lowest dose of IL-2 selectively increased the frequencies of the CD25+ Treg subsets and led to an increase in the amount of CD25 surface molecules per cell, which was not further augmented when high doses of IL-2 were tested. Stimulation with the lowest dose of IL-2 also increased mRNA expression of all three IL-2 receptor chains (CD25, CD122, CD132) and of Helios, CD152, CD39 and IL-10. In contrast to the analyses at a protein level, increases in CD25 mRNA, and also of the other tested molecules, were mostly pronounced with the highest dose of IL-2, suggesting a differential regulation of protein expression and mRNA transcription.

Schlussfolgerung / Conclusion:

Stimulation with low doses of IL-2 is capable to recover Treg activity and to induce a favorable immunoregulatory expression pattern in PBMC from patients with PM/DM. The reversibility of these Treg defects provides an important rationale for the clinical translation of low-dose IL-2 therapy in DM/PM.

Quellenangaben / References:

[1]Monne LR, Comdühr S, Gerlach F, Müller A, Riemekasten G, Humrich JY. IL-2 deprived phenotype of FoxP3+regulatory T cells and phenotypic alterations of conventional CD4+ T cells in patients with inflammatory myopathies and primary Sjogren's syndrome. ***Ann Rheum Dis 2022;81: 1148-1149; Supplement 1; Meeting Abstract AB0028***

[2]Humrich JY, Cacoub P, Rosenzwajg M, Pitoiset F, Pham HP, Guidoux J, Leroux D, Vazquez T, Riemekasten G, Smolen JS, Tsokos G, Klatzmann D. Low-dose interleukin-2 therapy in active systemic lupus erythematosus (LUPIL-2): a multicentre, double-blind, randomised and placebo-controlled phase II trial. ***Ann Rheum Dis 2022;81(12):1685-1694*.**

[3]Humrich JY, von Spee-Mayer C, Siegert E, Bertolo M, Rose A, Abdirama D, Enghard P, Stuhlmüller B, Sawitzki B, Huscher D, Hiepe F, Alexander T, Feist E, Radbruch A, Burmester GR, Riemekasten G. Low-dose interleukin-2 therapy in refractory systemic lupus erythematosus: an investigator-initiated, single-centre phase 1 and 2a clinical trial. ***Lancet Rheumatol. 2019;1(1):e44-e54.***

[4]von Spee-Mayer C, Siegert E, Abdirama D, Rose A, Klaus A, Alexander T, Enghard P, Sawitzki B, Hiepe F, Radbruch A, Burmester GR, Riemekasten G, Humrich JY. Low-dose interleukin-2 selectively corrects regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus. ***Ann Rheum Dis.*** **2016; 75(7):1407-15.**

Offenlegungserklärung / Disclosures:

Jens Y. Humrich received honoraria for lectures and scientific advice from GSK, Astra-Zeneca, Pfizer, BMS, UCB, MSD, AbbVie, ILTOO Pharma, Selecta Biosciences and Janssen-Cilag and research support from Sanofi and MSD.

ET.26

Enrichment of phospholipid-reactive B cells among atypical memory subsets in APS patients

Eva V. Schrezenmeier[1 2 5], Ana-Luisa Stefanski[1 2], Tobias Alexander[1 2], Yidan Chen[2], Thomas Dörner[1], Van Duc Dang[2 4], Hector Rincon-Arevalo[1 2 6], Jacob Casimir Ritter[1 2], Jose-Bernardino Gonzalez[3], Franziska Szelinski[1 2], Tuan Anh Le[2], Andreia Lino[2], Eduard Nitschke[1 2], Annika Glenzer[1 2]

[1]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Deutschland
[2]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ), ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Deutschland
[3]Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH, Berlin, Deutschland
[4]University of Science, Vietnam National University Hanoi, Hanoi, Viet Nam
[5]Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin | Charité Campus Mitte, Berlin, Deutschland
[6]Universidad de Antioquia, Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Médicas, Medellín, Colombia

---

Introduction:

The Antiphospholipid Syndrome (APS) is an autoimmune disorder, characterized by arterial-, venous- or small vessel thrombosis or miscarriages in the presence of anti-phospholipid autoantibodies (aPL). Despite these autoantibodies, B cells remain poorly studied in APS.[1] Besides tiple-positivity of aPL or the presence of lupus anticoagulant, there are no biomarkers for risk assessment in APS.[2]

Methods:

In this study, we analyzed PBMCs from 18 healthy controls (HC), 19 primary APS (pAPS) and 18 secondary APS (sAPS) patients. Using multi-dimensional flow cytometry, we studied the expression of 15 different surface markers, to characterize the B cell subset distribution in APS, with a focus on B cells reactive against Phosphatidylcholine (PtC). We developed a novel assay to detect B lineage cells directed against PtC as a potential correlate of aPL as reported previously for B1 cells in mice.[3] The obtained cellular subsets were subjected to the FlowSOM algorithm to identify B cell clusters in an unbiased manner.

Results:

Frequencies of atypical $CD21^{low}$ and $CD11c^{+}$ B cells are increased in pAPS and sAPS patients (pAPS and sAPS: $p<0.05$), which are described to be characteristic for autoimmune conditions.[4,5] pAPS, but not sAPS patients, show significantly increased frequencies of total PtC-reactive B cells ($p<0.05$). In HCs, PtC-reactive B cells were mainly naïve, while they were significantly enriched in the $IgD^{+}CD27^{+}$

preswitch compartment in pAPS patients ($p<0.01$). Unsupervised clustering identified 8 distinct B cell clusters. Remarkably, PtC-reactive B cells mainly resided in clusters of atypical $CD21^{low}CD11c^{+}$ memory B cells. When investigating anti-Phosphatidylcholine antibodies (aPtC) as a potential serological correlate of PtC-reactive B cells, we found increased serum levels of IgM (pAPS and sAPS: $p<0.05$) and IgG (pAPS: $p<0.01$, sAPS: $p<0.0001$) aPtC in APS patients compared to HCs.

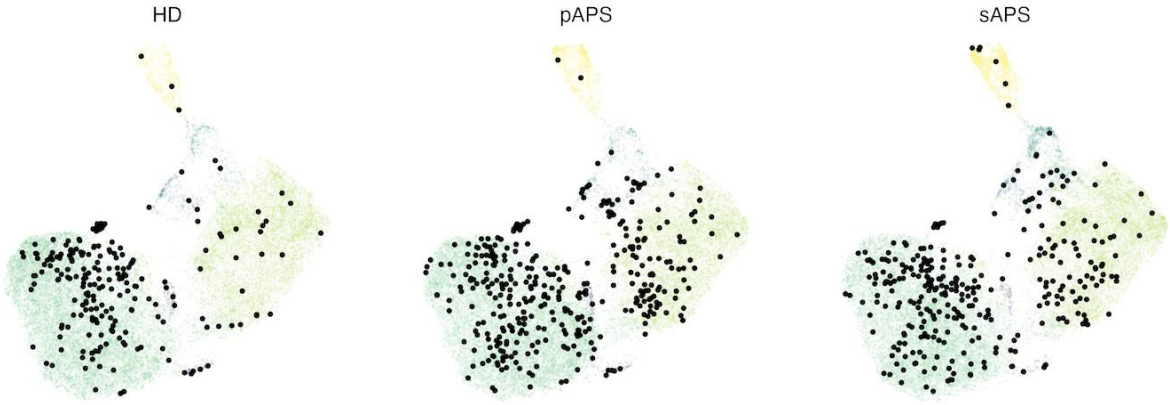


Figure 1 | UMAP graphs for a random subset of 25'000 B cells per group (calculated with 75'000 B cells). Different colors label the clusters that were identified by the FlowSOM algorithm. Clustering was performed with 1.5 million B cells and 7 surface markers. Black dots represent PtC-reactive B cells. pAPS and sAPS patients show higher numbers of PtC-reactive B cells (HD: 217, pAPS: 378, sAPS: 322). PtC-reactive B cells are enriched among different clusters of memory B cells.

Conclusion:

Although APS patients show an overall comparable B cell subset distribution compared to HCs, atypical memory B cells are a characteristic of pAPS and sAPS patients. PtC-reactive B cells are present in HCs and APS patients, while they are substantially enriched in atypical memory compartments in APS. The data indicate that there is an ongoing induction of atypical autoantigen-specific memory B cells.

References:

1. Dieudonné Y, Guffroy A, Poindron V, et al. B cells in primary antiphospholipid syndrome: Review and remaining challenges. *Autoimmun Rev*. May 2021;20(5):102798. doi:10.1016/j.autrev.2021.102798
2. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. Oct 2019;78(10):1296-1304. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215213
3. Lino AC, Dang VD, Lampropoulou V, et al. LAG-3 Inhibitory Receptor Expression Identifies Immunosuppressive Natural Regulatory Plasma Cells. *Immunity*. Jul 17 2018;49(1):120-133.e9. doi:10.1016/j.immuni.2018.06.007
4. Glauzy S, Boccitto M, Bannock JM, et al. Accumulation of Antigen-Driven Lymphoproliferations in Complement Receptor 2/CD21(-/low) B Cells From Patients With Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. Feb 2018;70(2):298-307. doi:10.1002/art.40352
5. Wang S, Wang J, Kumar V, et al. IL-21 drives expansion and plasma cell differentiation of autoreactive CD11c(hi)T-bet(+) B cells in SLE. *Nat Commun*. May 1 2018;9(1):1758. doi:10.1038/s41467-018-03750-7

ET.27

Progression der Fibrose durch Sorbin und SH3-domänenhaltiges Protein2 in Spätstadien der systemischen Sklerose

Alina Ramming[1], Stefanie Weber[1], Yuko Ariza[1], Simon Rauber[1], Charles Gwellem Anchang[1], Hashem Mohammadian[1], Maria Gabriella Raimondo[1], Jörg Distler[1], Georg Schett[1], Andreas Ramming[1]

[1]Medizinische Klinik 3 - Rheumatologie und Immunologie des Uni-Klinikums Erlangen, Erlangen, Deutschland

---

Einleitung:

Eine persistierende Fibroblastenaktivierung führt zu progressiver extrazellulärer Matrixablagerung (ECM) und Gewebeumbau bei Patienten mit systemischer Sklerose (SSc). Die kontinuierliche ECM-Akkumulation in Haut und Lunge ist wesentlich mit der erhöhten Mortalitätsrate bei SSc Patienten assoziiert. Das Sorbin- und SH3-domänenenthaltende Protein2, das von SORBS2 kodiert wird, ist ein wichtiges Mitglied der Sorbin-Homologie-Familie von Adapter- und Gerüstproteinen. Neuere Studien deuten darauf hin, dass SORBS2 eine Rolle bei Herzerkrankungen spielt, es gibt jedoch keine verfügbaren Daten über seine Rolle bei fibrotischen Erkrankungen. Ziel der Studie ist die Rolle von SORBS2 in der Pathogenese von SSc zu untersuchen.

Methoden:

Um Moleküle zu identifizieren, die in persistierend aktivierten Fibroblasten spezifisch hochreguliert sind, wurden humane Fibroblasten chronisch mit TGF-β stimuliert und mittels RNA-Sequenzierung analysiert. Um die funktionelle Bedeutung der Gewebeelastizität auf das Transkriptom von Fibroblasten zu bewerten, wurden Fibroblasten in 3D Kulturen unter verschiedenen Steifigkeitsbedingungen kultiviert. Die SORBS2-Expression wurde in Hautproben von Patienten mit SSc und Mausmodellen der Fibrose weiter analysiert.

Ergebnisse:

Bei chronischer TGF-β-Stimulation normaler humaner Hautfibroblasten identifizierten wir SORBS2 als signifikant hochreguliertes Molekül. SORBS2 ist an der Organisation des Zytoskeletts, der Zelladhäsion und verschiedenen Signalwegen beteiligt. Darüber hinaus induzierte die extrazelluläre Steifigkeit eine Hochregulierung des SORBS2-mRNA-Spiegels in Fibroblasten.
Die Deletion von SORBS2 in Fibroblasten führte zu einer Veränderung des Durchmessers der Kollagenfasern und veränderte den Elastizitätsindex des Gewebes. Die SORBS2-Expression ist in verschiedenen Tiermodellen der Fibrose und in Hautproben von SSc-Patienten erhöht. SORBS2-Knockout-Mäuse(KO) entwickelten im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen(WT) signifikant weniger

Hautfibrose nach Bleomycingabe. In ähnlicher Weise zeigte der Fibroblasten-spezifische Knockout von SORBS2 schützende Wirkungen bei Bleomycin-induzierter Lungenfibrose. CT-Scans der Lunge zeigten statistisch signifikant weniger fibrotische Veränderungen bei SORBS2-KO-Mäusen im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen.

Schlussfolgerung:

Ausgelöst durch chronische TGF-β-Stimulation, wird SORBS2 durch die zunehmende Steifigkeit der extrazellulären Matrix weiter hochreguliert Dies führt zu anhaltend hohen SORBS2-Werten, was zu einer weiteren Produktion von ECM-Produkten führt und könnte auf diese Weise einen wichtigen Feedback-Loop darstellen, der zur weiteren Progression des fibrotischen Umbaus bei SSc Patienten beiträgt. Die Blockade von SORBS2 hat starke antifibrotische Wirkungen in Tiermodellen von Haut- und Lungenfibrose. SORBS2 könnte ein interessantes neues therapeutisches Ziel in etablierten Stadien der SSc darstellen.

ET.28

Canstatin as a potential therapeutic molecule for rheumatoid arthritis synovial fibroblast mediated altered angiogenesis

Corinna Heck[1], Sophie Haun[1], Daria Kürsammer[1], Klaus Frommer[1], Mona Arnold[1], Markus Rickert[2], Katrin Lips[3], Stefan Rehart[4], Ulf Müller-Ladner[1], Elena Neumann[1]

[1]Justus-Liebig-Universität Giessen, Campus Kerckhoff, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bad Nauheim, Deutschland
[2]University Hospital Giessen and Marburg, Dept. of Orthopaedics and Orthopaedic Surgery, Giessen, Deutschland
[3]Justus-Liebig-Universität Giessen, Department of Experimental Trauma Surgery, Giessen, Deutschland
[4]Agaplesion Markus Hospital, Orthopaedics and Trauma Surgery, Frankfurt am Main, Deutschland

---

Einleitung:

Increased angiogenesis in the inflamed synovium of RA patients is a pathological feature in RA. Key players in RA progression are chronically activated RA synovial fibroblasts (RASF) promoting angiogenesis and degradation of matrix, cartilage and bone. Canstatin, a matrix-derived anti-angiogenic collagen IV fragment, blocks the angiopoietin (ANGPT)/Tie2 pathway in endothelial cells (EC). **Objective:** Characterization of RASF-EC interactions with focus on vessel formation regarding the influence of canstatin and ANGPT2 expression.

Methoden:

RASF were repetitively stimulated thrice every 24h with 0.05ng/µl IL-1ß. 2D tube formation assay was performed using HUVEC (+/- prestimulated with 0.2µg/ml canstatin for 20h) and 15%RASF seeded on Matrigel®. RASF/HUVEC were treated with 0.5µg/ml canstatin. Tube thickness and the area covered by the formed cellular network were measured. RNA was extracted from tubes and analysed by qPCR. Cartilage was subcutaneously co-implanted with RASF alone or with 0.5µg/ml canstatin into SCID mice. Contralaterally, cartilage without RASF but with canstatin was implanted. Vessel formation was evaluated after 3-45 days.

Ergebnisse:

RASF stimulated once showed a significant IL-6, IL-11 and CXCL2 increase compared to unstimulated controls, while subsequent repetitive stimulation of RASF led to a significant decrease in IL-6, IL-11 and CXCL2 ($p<0.004$ each). RASF significantly reduced tube thickness (22.9µm vs. 16.6µm, $p=0.014$) and the network area ($p<0.0001$) and significantly increased ANGPT2 2-fold compared to HUVEC alone.

Canstatin stimulation of HUVEC and HUVEC+RASF also led to disturbed tube formation with reduced tube thickness (e.g. 22.9 to 14.6µm (*SD=1.4*, p<0.001), with a significant 1.6-fold decrease of ANGPT2. In SCID mice, RASF-mediated altered vessel formation leading to helix-like vessels was observed at early time points in implants with RASF (day 3-9). The addition of canstatin into implants resulted in a decrease of helix-like vessel formation.

Schlussfolgerung:

Repetitive stimulation of RASF resulted in an inflammatory adjustment to IL-1ß, leading to significant reduction of inflammatory and angiogenic parameters IL-6, IL-11 and CXCL2 suggesting an influence on vessel formation. RASF-mediated influence on altered angiogenesis was confirmed in the tube formation assay. ANGPT2 was demonstrated as a pathological vessel marker for RASF-mediated altered angiogenesis. Interestingly, the anti-angiogenic canstatin reduced the RASF-induced helix-like vessels in vivo.

Kinderrheumatologie

KI.03

Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, is it SLE or something else?

Mohammed Nashawi[1], Kholoud Bakheet[1]

[1]King Abdulaziz University, Pediatric Rheumatology, Jeddah, Saudi Arabia

---

Einleitung:

Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) is one of the most common causes of low platelets in the pediatric population. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune multisystemic disorder well known to cause secondary thrombocytopenia.
However, hereditary thrombocytopenia is an important differential of low platelets count in children, especially when family history is present.

Methoden:

Case presentation

Ergebnisse:

We report a 10-year-old girl not known to have any medical diseases. Presented with a history of recurrent purpura all over the body. Physical examination was unremarkable despite the presence of purpuric and ecchymotic rash. Laboratory studies showed neutropenia, lymphopenia and thrombocytopenia. She was treated initially as a case of ITP. Multiple regimens were given but failed to reach a constant raise of the platelets level. After that, SLE was suspected given the patient's history of arthralgia and fatigue in association with the presenting symptoms and findings. However, ANA titer and dsDNA were negative. The patient's history and examination were re-evaluated. A history of thrombocytopenia was noted in the family. Accordingly, a whole exome sequence was sent and revealed a mutation in the NFKB1 gene linked to the diagnosis of Common Variable Immunodeficiency (CVID-12).

Schlussfolgerung:

CVID is a common primary B cell immunodeficiency with multisystem involvement. It is usually manifested in adolescence and early adulthood. Autoimmune disorders were reported in nearly two-thirds of CVID patients (1). Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and ITP are the most common conditions, which have led to the diagnosis of CVID in about half of the cases in a retrospective chart

review of over 300 cases. (2). In conclusion, Immune dysregulation disorders should be suspected in patients with chronic thrombocytopenia and other abnormality in the blood film, especially if a family history of a similar presentation was noted despite the absence of recurrent infections that is typical for immunodeficient patients.

Quellenangaben:

1- Podjasek JC, Abraham RS. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. Front Immunol. 2012;3:189.
2- Wang, J., & Cunningham-Rundles, C. (2005). Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). Journal of Autoimmunity, 25(1), 57–62.

Offenlegungserklärung:

nothing to discluse

Kinderrheumatologie

KI.04

Lidschwellung- immer eine banale Erkrankung?

Friederike Blankenburg[1], Anita Heinkele[1], Kristina Rücklova[1], Ganna Lysenko[2], Peter Müller-Abt[3], Martin Bald[4], Christian Stirnkorb[4], Konstanze Holl-Ulrich[5], Anton Hospach[1]

[1]Olgahospital, Pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Deutschland
[2]Katharinenhospital, Augenklinik, Stuttgart, Deutschland
[3]Olgahospital, Pädiatrische Radiologie, Stuttgart, Deutschland
[4]Olgahospital, Pädiatrische Nephrologie, Stuttgart, Deutschland
[5]Labor Lademannbogen, Konsultations-/Referenzzentrum für Vaskulitis-Diagnostik, Hamburg, Deutschland

---

Einleitung:

Wir präsentieren 2 Patientinnen, die sich beide mit einer einseitigen Lidschwellung und Ptosis vorstellten.

Methoden:

Die Krankenakten der Patientinnen wurden retrospektiv analysiert im Hinblick auf Anamnese, klinische Untersuchung, Laborbefunde, bildgebende Verfahren.

Ergebnisse:

Die erste Patientin war 12 Jahre alt und hatte eine anhaltende Lidschwellung über 3 Monate, keine Besserung unter antibiotischer Therapie. In der Magnetresonanztomographie (MRT) war eine Verdickung des rechten Oberlides mit deutlicher Signalanhebung in den STIR Sequenzen zu sehen. In der Histologie zeigte sich eine granulomatös- nekrotisierende Entzündung und Kleingefäßvaskulitis. Die MPO- Antikörper im Serum waren positiv.
Die zweite Patientin war 10 Jahre alt und hatte eine Lidschwellung über 4 Wochen. In der Histologie wurde eine reaktive Entzündung gesehen (V.a. Chalazion). 3 Jahre später kam es zu einer Lidschwellung auf der gegenüberliegenden Seite. In der MRT war eine ausgedehnte Raumforderung in der rechten Orbita superior/lateral mit Beteiligung des Oberlides und der Tränendrüse zu sehen. Histologisch zeigte sich eine granulomatöse Entzündung. Eine Urinuntersuchung wurde zu dem Zeitpunkt nicht durchgeführt. 3 Wochen später kam es zu einem akuten Nierenversagen mit ausgeprägter Anämie durch eine pauci-immune nekrotisierende Glomerulonephritis (GN). Die MPO-Antikörper im Serum waren positiv.

Bei beiden Patientinnen stellten wir die Diagnose einer Granulomatose mit Polyangiitis (GPA). Die erste Patientin hat nur eine orbitale Manifestation. Durch die Therapie mit oralen Steroiden (4 Wochen) und Methotrexat ist es zu einer klinischen Remission gekommen. Im MRT ist nach 4 Monaten jedoch ein Restbefund sichtbar.
Die zweite Patientin mit akutem Nierenversagen erhielt Plasmapherese und Cyclophosphamid, wurde aber dialysepflichtig und wurde im Verlauf nierentransplantiert. Ein Rezidiv an der Orbita ist bisher nicht aufgetreten.
Differentialdiagnostisch kommen bei anhaltender Lidschwellung u.a. Abszesse, Tumoren, Vaskulitiden, Tuberkulose, Sarkoidose und eine IgG 4- assoziierte Erkrankung in Betracht.

Schlussfolgerung:

Bei anhaltender Lidschwellung muss eine MRT erfolgen und je nach bildmorphologischem Befund ist für die Sicherung der Diagnose eine repräsentative Gewebebiopsie notwendig. Die PatientInnen bedürfen einer interdisziplinären Betreuung durch Augenärzte, Radiologen, Pathologen und je nach Befund Rheumatologen, Nephrologen und Onkologen.
Wie bei unseren Patientinnen kann eine anhaltende Lidschwellung die Erstmanifestation einer GPA sein. Sollte sich die Diagnose einer GPA bestätigen, empfehlen wir dringend regelmäßige Urinkontrollen, um eine Glomerulonephritis rechtzeitig zu erkennen.

Kinderrheumatologie

KI.05

Atypische Verläufe der Lyme-Arthritis

Kristina Rücklova[1], Anton Hospach[1], Anita Heinkele[1], Friederike Blankenburg[1]

[1]Stuttgart, Rheumatologie, Stuttgart, Deutschland

Einleitung:

Die Lyme-Arthritis (LA) ist eine häufige klinische Spätmanifestation der Lyme-Borreliose im Kindesalter, die nach einer Inkubationszeit von Monaten bis Jahren nach einem Zeckenstich auftritt. Sie besteht aus einer akuten Mon- oder Oligoarthritis. Häufig geht die sehr starke Schwellung mit wenig bis gar keinen Schmerzen einher. Dennoch zeigt sich in einigen Fällen ein atypischer Verlauf mit starken Schmerzen, Weichteilschwellung/Rötung, Fieber oder Gewichtsverlust. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Charakterisierung von Patienten mit atypischer LA.

Methoden:

Die übliche Therapie von Patienten mit LA im Olgahospital Stuttgart sieht einen 2- 3 tägigen stationären Aufenthalt zu Diagnostik und Einleitung der i.v. antibiotischen Therapie vor. Wir untersuchten alle Patienten mit LA der letzten 10 Jahre (2014-2023) mit einer Verweildauer von >4 Tagen.

Ergebnisse:

Von 15 Patienten hatten 8 Patienten Fieber (von 38,5 bis 39,6 °C; Median 38,95°C), der CRP Wert betrug im Median 7mg/dl (Range 0,3 bis 16mg/dl). 4 Patienten hatten einen Gewichtsverlust von 3-5 kg. Bei 11 Patienten wurde eine Arthroskopie/diagnostische Punktion durchgeführt. Ein Erregernachweis gelang in nur einem Fall. Hier war die Borrelien PCR positiv. In den anderen Fällen zeigte sich kein Keimwachstum und die eubacterielle PCR fiel negativ aus. 3 Patienten wurden zum Ausschluss einer Leukämie knochenmarkpunktiert.
Nach Abschluss der Diagnostik wurde bei allen 15 Patienten die Diagnose einer LA mit atypischem Verlauf gestellt. Es waren jeweils die Borrelien IgG-Ak positiv mit positivem Blot und spezifischen Banden. Nach Ausschluss anderer Erkrankungen konnte die i.v. Antibiose begonnen werden.
Nach antibiotischer Behandlung waren 12 Patienten komplett beschwerdefrei. Bei allen 15 erfolgte die i.v. antibiotische Behandlung, in 8 Fällen war ein erneuter oraler Zyklus notwendig. 3 Patienten erhielten eine Intraartikuläre Steroidinjektion, die im Verlauf zu einer Remission führte.

Schlussfolgerung:

Eine sorgfältige, weitergehende Untersuchung zum Ausschluss einer septischen Arthritis oder malignen Erkrankungen ist vor Therapiebeginn zwingend erforderlich. Das klinische Bild der LA kann sich mit einer akuten Symptomatik mit Gewichtsverlust, Fieber, starken Schmerzen, Weichteilschwellungen oder funktionellen Einschränkungen präsentieren.

Quellenangaben:

1 Morbach H et al. Lyme-Arthritis arthritis + rheuma 2022; 42: 185–1922

Kinderrheumatologie

KI.06

Schutz vor Varizellen und Zoster durch VZV-Impfung bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis

Anjy Maurer[1], Gerd Horneff[1]

[1]Asklepios Klinik, Kinderrheumazentrum, Sankt Augustin, Deutschland

---

Einleitung:

In Deutschland wurde die VZV-Impfung seit 2004 empfohlen, der Impfstatus bei JIA-Patienten bleibt fraglich.

Methoden:

Im BiKeR-Register wurde das Auftreten von primären Varizellen und Zoster, Impfrate, Alter, Geschlecht, Krankheitsaktivität, immunsuppressiver Therapie und Infektions- und Impfstatus analysiert.

Ergebnisse:

5033 JIA-Patienten, 1643 (32,6 %) Jungen und 3390 (67,4 %) Mädchen im Alter 11,1±4,7 und 10,9±4,8 Jahre und durchschnittlicher Beobachtungsdauer von 3,8±3,6 Jahren wiesen eine schrittweise steigende jährliche Durchimpfungsrate von 2006 bis 2021 auf etwa 66% auf. Die Varizellen-Infektionsrate betrug in der Geburtsjahrgangskohorte bis 1996 100% und ging bis 2021 auf 0 zurück. Insgesamt wurden 1389(27,6%) JIA-Patienten geimpft, aber 1767(35,1%) nicht, bei 1931 wurde der Impfstatus nicht angegeben. Während der Beobachtung wurde bei 32(0,6%) eine primäre Varizelleninfektion und bei 46(0,91%) Patienten ein Zoster festgestellt (Tabelle). 7 Herpes-Zoster-Fälle traten bei insgesamt 1335(0,5%) geimpften und 23 Zoster bei 1767(1,3%) ungeimpften JIA Patienten auf. 2 Herpes zoster traten auf in 54 Fällen die beides, VZV-Infektion und VZV-Impfung hatten. Bei ungeimpften JIA-Patienten war das Risiko für Herpes zoster signifikant erhöht (RR 2,58; 95% CI 1,1-6,0; p=0,028, Wald-Test).

Patienten mit Rheumafaktor-positiver Polyarthritis (n=7;15%,p<0,001) oder Psoriasis-Arthritis (n=7;15%;p<0,001) waren in der Zoster-Kohorte im Vergleich zur Nicht-Zoster-Kohorte (6% bzw. 7,1%) überrepräsentiert. Bei Aufnahme in BiKeR hatten Patienten, die einen Zoster entwickelten, einen höheren JADAS10 als Patienten ohne Zoster (17,4+-6,9 vs. 14,8+/-7,4, p=0,012). Eine Zoster-Infektion wurde bei 6 von 1742 Patienten beobachtet, die nur mit Methotrexat (0,34%), aber bei 42(0,79%) die mit Biologika (+/- Methotrexat) behandelt wurden. Die Zoster-Rate war signifikant erhöht unter Etanercept (n=25;0,85%; p=0,04), Adalimumab (n=10;0,8%; p=0,082) oder Infliximab (n=2;1,2%;p=0,04) erhielten, nicht aber mit Tocilizumab oder Abatacept..

	VZV geimpft	Primäre VZV Infektion, keine Impfung	Vergleich vs. geimpfter Kohorte
JIA Kohorte Beobachtungasdauer	1.389 5.073 Patienten-jahre	1.767 6.463 Patienten-jahre	
Herpes zoster	7 (0,5%) [140/100,000 Patienten-jahre]	23 (1,3%) [356/100,000 Patienten-jahre]	RR 2,58 95% KI 1,1-6,0; p=0,028
Schwere des Ereignisses Zoster (Arzt-NRS 0-3)	1 mild (n=4) 2 moderat (n=4)	1 mild (n=13) 2 moderat (n=2) 3 schwer (n=1)	
Dauer der Zoster-symptome (Tage, Median; IQR)	6,5 (6-7)	14 (7,5-25)	0,037

Schlussfolgerung:

Der VZV-Impfstatus bei heutigen JIA-Patienten ist unbefriedigend. Nur ein Teil der Patienten hatte vor Beginn der antirheumatischen Behandlung eine VZV-Impfung erhalten, die primären Varizellen und Zoster vorbeugt. Zoster tritt nach einer Wildvirusinfektion deutlich häufiger auf als nach einer Impfung. Darüber hinaus hatten JIA-Patienten mit höherem JADAS zu Therapiebeginn, solche mit Rheumafaktor-positiver Polyarthritis oder Psoriasis-Arthritis unter TNF-Hemmern ein höheres Zosterrisiko. Daher sollte zu Beginn der antirheumatischen Behandlung der Impfstatus bekannt sein und der Impfplan vervollständigt werden.

KI.07

Efficacy and Safety of Secukinumab in Juvenile Idiopathic Arthritis: Interim Results From the Extension of the JUNIPERA Trial

Nicolino Ruperto[1], Ivan Foeldvari[2], Ekaterina Alexeeva[3], Nuray Aktay Ayaz[4], Grant Schulert[5], Seza Özen[6], Artem Popov[7], Athimalaipet Ramanan[8], Christiaan Scott[9], Betul Sozeri[10], Elena Zholobova[11], Sudhanshu Chakraborty[12], Xuan Zhu[13], Ruvie Martin[13], Sarah Whelan[14], Sharonjeet Kaur[15], Luminita Pricop[13], Daniel J Lovell[5], Alberto Martini[16], Hermine Brunner[5]

[1]IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genua, Italy
[2]Hamburger Zentrum fuer Kinder und Jugendrheumatologie, Hamburg, Deutschland
[3]National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moskau, Russian Federation
[4]Istanbul University- Cerrahpasa, Pediatric Rheumatology, Istanbul, Turkey
[5]Cincinnati Children's Hospital, University of Cincinnati, Cincinnati, United States
[6]Hacettepe University Medical Faculty, Ankara, Turkey
[7]Ural State Medical University Ekaterinburg, Sverdlovsk, Russian Federation
[8]Bristol Royal Hospital for Children & Translational Health Sciences, Bristol, Vereinigtes Königreich
[9]Red Cross War Memorial Children's Hospital, Kapstadt, South Africa
[10]Ümraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey
[11]First Moscow State Medical University, Moskau, Russian Federation
[12]IQVIA, Durham, United States
[13]Novartis Pharmaceuticals Corp., East Hanover Township, United States
[14]Novartis Ireland Ltd, Dublin, Ireland
[15]Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz
[16]Università di Genova, Genua, Italy

Einleitung:

Secukinumab has demonstrated efficacy and safety in patients with enthesitis-related arthritis (ERA) and juvenile psoriatic arthritis (JPsA) categories of juvenile idiopathic arthritis (JIA) for up to 2 years.[1] After completion of a 2-year core study (JUNIPERA), a long-term extension (LTE) study was conducted to evaluate the continued efficacy and safety of secukinumab.
The aim of this study is to report interim efficacy and safety results of the LTE study of secukinumab in patients with ERA and JPsA.

Methoden:

In the core study, a total of 86 patients (2 to <18 years of age) received secukinumab up to week 12 in the open-label (OL) period.[1] JIA ACR30 responders at week 12 (n=75) were subsequently randomised to secukinumab (n=37) or placebo (n=38) up to week 100 in study period 2. Those who flared after randomisation (secukinumab, n=10; placebo, n=21) received OL secukinumab up to week

100.1 A total of 54 out of 61 patients who had completed the core study consented to enter the LTE study and received secukinumab (s.c.) (75/150 mg in patients <50/ ≥50 kg) every 4 weeks up to 4 years. Patients whose signs and symptoms were not fully controlled, as judged by the investigator in the LTE, could have dose escalation of their secukinumab dose from 75 mg to 150 mg or 150 mg to 300 mg. Median Juvenile Arthritis Disease Activity Scores (JADAS)-27 were presented up to week 156 for efficacy, and adverse events (AEs) and serious AEs were presented for the entire treatment period up to the cut-off date (maximum up to week 232).

Ergebnisse:

JADAS-27 in the core study and in the LTE are presented in the **Figure**. A total of 19 patients had dose escalation in the LTE: 8 patients from 75 mg to 150 mg and 11 patients from 150 mg to 300 mg. The overall exposure-adjusted incidence rate per 100 patient-years (PY) of treatment-emergent AEs was 98.4 PY in the entire JIA population. The most commonly reported AEs (preferred term, safety set 5% cut off) were nasopharyngitis (n=9, 16.7%) and arthralgia (n=8, 14.8%). One major adverse cardiovascular event, not related to the study drug, and 2 cases of uveitis were reported. No cases of Crohn's disease or deaths were reported, and no patient discontinued treatment due to an AE.

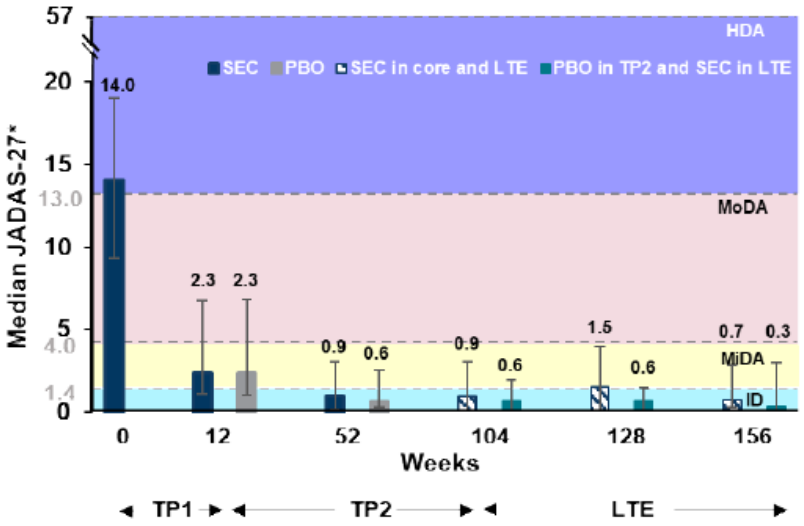
Schlussfolgerung:

With secukinumab treatment, the JADAS-27 inactive disease status was sustained from week 104 to week 156 in patients with JIA who had completed the 2-year core study and enrolled in the LTE study. Safety data were consistent with adult and paediatric indications, with no new or unexpected safety signals.

Quellenangaben:

1. Brunner HI, et al. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):154-160.

Figure. JADAS-27 absolute score over time



	Number of patients					
SEC in core study	**86**	**37**	**25**	**26**	**23**	**25**
SEC 75 mg				7	5	6
SEC 75 mg – 150 mg				-	1	1
SEC 150 mg				19	14	12
SEC 150 mg – 300 mg					3	6
PBO in TP2		**38**	**20**	**28**	**25**	**27**
SEC 75 mg				12	9	10
SEC 75 mg – 150 mg					2	2
SEC 150 mg				16	13	13
SEC 150 mg – 300 mg					1	2

*JADAS-27 median cut-off values: ID, 0-1.4; MiDA, 1.5-4.0; MoDA, 4.1-13.0; HDA, >13.0 (Trincianti et al. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:1966-75). JADAS-27 ranges from 0 to 57 (higher scores indicate more disease activity).
TP1 and TP2 are from the core study.
The upper and lower error bars represent the third(Q3) and first(Q1) quartiles, respectively.
SEC 75 mg → 150 mg: Dose escalated from 75 mg to 150 mg; SEC 150 mg → 300 mg: Dose escalated from 150 mg to 300 mg
HDA, high disease activity; ID, inactive disease; JADAS-27, Juvenile Arthritis Disease Activity Score in 27 joints; LTE, long-term extension; MiDA, minimal disease activity; MoDA, moderate disease activity; PBO, placebo; SEC, secukinumab

Acknowledgements:

The trial was designed jointly by the PRINTO and PRCSG study groups, and Novartis Pharma AG.

Offenlegungserklärung:

Nicolino Ruperto Speakers bureau: Ablynx, AstraZeneca-Medimmune, Bayer, Biogen, Boehringer, Bristol Myers and Squibb, Celgene, Eli-Lilly, EMD Serono, Glaxo Smith and Kline, Hoffmann-La Roche, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, R-Pharma, Sinergie, Sobi and UCB, Consultant of: Ablynx, AstraZeneca-Medimmune, Bayer, Biogen, Boehringer, Bristol Myers and Squibb, Celgene, Eli-Lilly, EMD Serono, Glaxo Smith and Kline, Hoffmann-La Roche, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, R-Pharma, Sinergie, Sobi and UCB, Grant/research support from: BMS, Eli-Lilly, GlaxoSmithKline, F Hoffmann-La Roche, Janssen, Novartis, Pfizer, Sobi, Ivan Foeldvari Consultant of: Novartis, BMF, Bayer, Genentech, Sanofi, Abbvie, Chugai, Medac, BMS, Pfizer, Ekaterina Alexeeva

Speakers bureau: Novartis, Pfizer, Sanofi, MSD, Amgen, Eli Lilly, Roche, Grant/research support from: Novartis, Pfizer, Sanofi, MSD, Amgen, Eli Lilly, Roche, NURAY AKTAY AYAZ: None declared, Grant Schulert Consultant of: Novartis, Grant/research support from: Novartis, Seza Özen: None declared, Artem Popov: None declared, Athimalaipet Ramanan Speakers bureau: Roche, Sobi, Eli Lilly, UCB, Novartis, Christiaan Scott: None declared, Betul Sozeri: None declared, Elena Zholobova Speakers bureau: Abbvie, Pfizer, Roche, Novartis, Grant/research support from: Pfizer, Novartis, Sudhanshu Chakraborty Shareholder of: IQVIA, Employee of: IQVIA, Xuan Zhu Shareholder of: Novartis, Employee of: Novartis, Ruvie Martin Shareholder of: Novartis, Employee of: Novartis, sarah whelan Shareholder of: Novartis, Employee of: Novartis, Sharonjeet Kaur Shareholder of: Novartis, Employee of: Novartis, Luminita Pricop Shareholder of: Novartis, Employee of: Novartis, Daniel J Lovell Speakers bureau: Abbott, Novartis, Consultant of: AstraZeneca, Wyeth, Amgen, Abbott, Pfizer, Hoffmann-La Roche, Novartis, UBC, Janssen, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Celgene, Bristol Myers Squibb, AbbVie, Alberto Martini Speakers bureau: Eli Lilly, EMD Serono, Janssen, Novartis, Pfizer, Abbvie, Consultant of: Eli Lilly, EMD Serono, Janssen, Novartis, Pfizer, Abbvie, Hermine Brunner Speakers bureau: Pfizer, Roche and GlaxoSmithKline, Consultant of: Aurinia, Abbvie, AstraZeneca-Medimmune, Biogen, Boehringer, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, EMD Serono, GlaxoSmithKline, F. Hoffmann-La Roche, Merck, Novartis, R-Pharm, Sanofi, Pfizer, Grant/research support from: Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, F. Hoffmann-La Roche, Janssen, Novartis, and Pfizer

Kinderrheumatologie

KI.08

Anwendung von Belimumab zur Behandlung des juvenilen systemischen Lupus erythematodes in der klinischen Praxis – ein BIKER-Registerprojekt

Gerd Horneff[1 2], Angela Zimmer[1], Ariane Klein[1]

[1]Asklepios Klinik, Sankt Augustin, Deutschland
[2]University of Cologne, Köln, Deutschland

Einleitung:

Mit Belimumab steht ein erstes zugelassenes Biologikum für den juvenilen SLE (jSLE) ab einem Alter von 5 Jahren zur Verfügung. Nach erfolgreicher Phase III-Studie soll der Stellenwert von Belimumab in der klinischen Praxis untersucht werden.

Methoden:

In einer nicht-interventionellen Registerstudie werden Patienten mit einer Diagnose eines jSLE gemäß den EULAR/ACR-Kriterien, im Alter von 5 bis 18 Jahren mit einer zugelassenen Indikation für die Behandlung mit Belimumab erfasst. Die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Belimumab bei der Behandlung des jSLE, Therapieadherenz und Gründe für ein Absetzen von Belimumab werden erhoben. Genutzt wird hierfür das etablierte deutsche Biologika in der Kinderrheumatologie(BIKER)-Register, ein longitudinales, multizentrisches Beobachtungsregister, eingerichtet, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Biologika bei rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter prospektiv zu überwachen. Die Wirksamkeit wird anhand des Systemic Lupus Disease Activity Index (SLEDAI) und der Veränderung des SLEDAI im Vergleich zu den Ausgangsdaten bewertet. Langzeitschäden werden mit dem SLICC/ACR-Damage-Index bewertet Mit einer vergleichbar großen Kohorte von jSLE Patienten ohne eine Therapie mit Belimumab als Kontrollgruppe erfolgt die Bewertung der Arzneimittelsicherheit auf Grundlage von Berichten über unerwünschte Ereignisse (AE). Für jeden Sicherheitsendpunkt werden die Anzahl der Ereignisse und die Inzidenzrate für jede Kohorte berechnet.

Ergebnisse:

Projektstart war der 1.1.2023. Rekrutiert wurden bislang 6 Patienten mit Belimumab-Therapie und 4 Kontrollpatienten. Die Patientencharakteristika zu Baseline sind in Tabelle 1 dargestellt. Patienten der Belimumabkohorte zeigen eine hohe Krankheitsdauer, eine bei Therapiebeginn mit Belimumab höhere Krankheitsaktivität (Globalurteil Arzt, SLEDAI) und serologische Aktivität (anti-DNS Titer und Komplementverbrauch). Bislang sind 116 Behandlungsmonate (auch retrospektiv) mit Belimumab dokumentiert (mittlere Therapiedauer 1,62+/-1,1 Jahre). Bei 2 Patienten wurde die Steroiddosis

reduziert, bei einem beendet. Ein Patient wechselte von einer Therapie mit Azathioprin auf MMF. 4 Patienten zeigten eine deutliche Abnahme der anti-DNS-Titer und alle 6 einen Anstieg des C3- und 4 einen Anstieg des C4-Komplementspiegels. Der zuletzt dokumentierte SLEDAI war mit 3,0+/-2 niedriger als bei Therapiebeginn. Kein Patient der Belimumabkohorte zeigte bislang einen Anstieg des SLEDAI oder eine neue Organmanifestation. Therapieabbrüche oder ernsthafte unerwünschte Ereignisse wurden bisher nicht gemeldet.

	Belimumab-Kohorte	*Kontrollkohorte*
Anzahl; wbl. Geschlecht (%)	*6; (66%)*	*4; (75%)*
Alter bei Erkrankungsbeginn (Mi+/-SD in Jahren)	*10,1+/-8,6*	*11.2+/-3,6*
Krankheitsdauer bis Baseline (Mi+/-SD in Jahren)	*5,7+/-4,0*	*1,9 +/-0,4*
ANA/antiDNS-AK positiv (%)	*100%/100%*	*100%/100%*
C3-Verminderung/C4 Verminderung (%)	*80%/50%*	*33%/33%*
Antiphospholipid-Ak positiv (%)	*33%*	*25%*
Lupusnephritis (%) *Lupusenzephalitis (%)* *Hämatol. Manifestationen (%)* *Hautmanifestationen außer SM-Erythem (%)*	*17%* *50%* *17%*	*25%* *25%* *25%* *25%*
Krankheitsaktivität Mi+/-SD *Arzt Global (0-100)* *Patient Global (O-100)* *Anti-DNS* *C3.Kompl. mg/dl* *C4-Kompl. mg/dl* *SLEDAI*	 *26,6+/-26,1* *2,3+/-7,22* *433+/-374* *0,79+/-0,22* *0,08+/-0,03* *4,7+/-4,6*	 *0* *11,7+/-12,6* *6,9+/-0,1* *1,17+/-0,25* *0,23+/-0,12* *2 +/- 2*
Therapie bei Baseline *Steroide* *Hydroxycchloroquin* *Azathioprin/MTX/MMF* *Belimumab* *Vit D*	 *100%* *100%* *33%/0/33%* *100%* *83%*	 *50%* *75%* *0%/0%/75%* *0%* *100%*

Schlussfolgerung:

Untersuchungen zu Belimumab bei jSLE aus der klinischen Praxis mit einer größeren Anzahl von Patienten im Kindesalter und einer längeren Nachbeobachtungszeit in Bezug auf Wirksamkeit, Verträglichkeit, Akzeptanz und langfristige Sicherheit sind nicht verfügbar. Diese Fragen können durch die Nutzung der bereits etablierten Instrumente des BIKER-Registers in Deutschland beantwortet werden. Die Beobachtung wird fortgesetzt, zur Teilnahme am BIKER-Belimumab-Register wird eingeladen.

Quellenangaben:

1 Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, Calvo Penades I, Levy D, Anton J, Calderon JE, Chasnyk VG, Ferrandiz MA, Keltsev V, Paz Gastanaga ME, Shishov M, Boteanu AL, Henrickson M, Bass D, Clark K, Hammer A, Ji BN, Nino A, Roth DA, Struemper H, Wang ML, Martini A, Lovell D, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2020 Oct;79(10):1340-1348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217101. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32699034; PMCID: PMC7509523.

Offenlegungserklärung:

Für die Dokumentation der Anwendung von Belimumab erhält das BIKER-Register keine finanzielle Unterstützung seitens der Pharmaindustrie.

KI.09

Diffuse juvenile systemic sclerosis patients show distinct organ involvement, antibody pattern and have significantly more severe disease in the largest jSSc cohort of the world. Results from the juvenile scleroderma inception cohort.

Ivan Foeldvari[1], Jens Klotsche[2], Kathryn Torok[3], Ozgur Kasapcopur[3], Amra Adrovic[3], Maria Teresa Terreri[3], Ana Paula Sakamoto[3], Brian Feldman[3], Flavio Sztajnbok[3], Jordi Anton[3], Valda Stanevicha[3], Sindhu Johnson[3], Raju Khubchandani[3], Dieneke Schonenberg[3], Eslam Al-Abadi[3], Ekaterina Alexeeva[3], Maria Katsicas[3], Sujata Sawhney[3], Vanessa Smith[3], Simone Appenzeller[3], Tadey Avcin[3], Mikhail Kostik[3], Thomas Lehman[3], Hana Malcova[3], Edoardo Marrani[3], Clare Pain[3], Anjali Patwardhan[3], W.-Alberto Sifuentes-Giraldo[3], Natalia Vasquez-Canizares[3], Patricia Costa Reis[3], Mahesh Janarthanan[3], Dana Nemcova[3], Maria Jose Santos[3], Sima Abu Al-Saoud[3], Christina Battagliotti[3], Lillemor Berntson[3], Blanca Bica[3], Juergen Brunner[3], Despina Eleftheriou[3], Liora Harel[3], Gerd Horneff[3], Daniela Kaiser[3], Tilmann Kallinich[3], Dragana Lazarevic[3], Kirsten Minden[3], Susan Nielsen[3], Farzana Nuruzzaman[3], Siri Opsahl Hetlevik[3], Yosef Uziel[3], Nicola Helmus[1]

[1]Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Deutschland
[2]German Rheumatism Research Center, Berlin, Deutschland
[3]jSSc collaborative group, Hamburg, Deutschland

Einleitung:

Juvenile systemic sclerosis (jSSc) is an orphan disease with a prevalence of 3 in 1 000 000 children. In adult patients there are significant differences between the clinical presentation of diffuse and limited subtypes. We reviewed clinical differences in presentation of subtypes in patients in the juvenile systemic scleroderma inception cohort (jSScC).

Methoden:

We reviewed the baseline clinical characteristics of the patients, who were recruited to the jSScC till December 2022. jSScC is a prospective cohort of jSSc patients, who developed the first non-Raynaud´s symptom before the age of 16 years and are under the age of 18 years at the time of inclusion.

Ergebnisse:

The JSScC included 232 patients, 68% (n=159) had diffuse subtype. The median age at onset of Raynaud phenomenon was 10.4 years (7.3-12.9), at the first non-Raynaud symptom 10.9 years (7.3-13.0) and median disease duration 2.5 years (1.0-4.6). The female/male ratio was significantly lower in the djSSc subtype (3:1 versus 5:1, $p<0.001$). Antibody profile was similar, with the exception of a significantly higher number of anticentromere positive patients in the ljSSc. Decreased FVC<80% was found in approximately 30% and decreased DLCO<80% was found in around 40% in both subtypes. Abnormal

HRCT findings were found in 44% of patients. Pulmonary hypertension assessed by ultrasound occurred in approximately 5% in both groups and gastrointestinal involvement in 43% of djSSc and 36% in ljSSc (p=0.303). Patients with djSSc had significantly higher modified Rodnan Skin Score, more frequently sclerodactyly, a history of digital ulceration active ulceration, telangiectasia, a decreased Body Mass Index z score $\leq$ -2 and decreased joint range of motion. Patients with ljSSc had significantly higher rate of cardiac involvement.
Regarding patient related outcomes assessed by VAS 0-100 djSSc patients had more severe disease also physician related outcome assessed by VAS 0-100 were significantly higher in djSSc (see Table 1).

Table 1. Comparison of subtypes at time of inclusion in the cohort

	Whole Group **N=232**	**Diffuse Subtype** **N=159**	**Limited Subtype** **N=73**	**P value**
Anticentromere	5% (7/156)	2% (2/106)	10% (5/50)	0.022
MRSS, median (IQR)	10 (4 – 20)	16 (8 - 27)	4 (0 – 8)	0.001
Gottron Papules	26% (59/228)	31% (48/155)	15% (11/73)	0.011
Sclerodactyly	75% (165/219)	85% (127/150)	55% (38/69)	<0.001
Telangiectasia	37% (77/209)	44%(62/141)	22% (15/68)	0.002
History of ulceration	52% (119/229)	62% (98/158)	30% (21/71)	<0.001
Active ulceration	17% (39/229)	21% (33/158)	8% (6/71)	0.021
Only Cardiac involvement	5% (12/232)	3% (4/159)	11% (8/73)	0.007
BMI $\leq$ - 2 z score	15% (33/217)	20% (29/148)	6% (4/69)	0.008
Joints with decreased range	59% (136/231)	64% (101/158)	48% (35/73)	0.022
Physician Reported (Median, IQR)				
Physician global disease activity	30 (20 – 45) n=197	35 (20– 50) n=138	20 (10 – 30) n=59	0.001
Physician global disease damage	30 (15 – 40) n=195	30 (20 – 45) n=138	20 (5 – 30) n=57	0.004
Physician ulceration activity	0 (0 – 16) n=216	5 (0 – 20) n=154	0 (0 – 0) n=62	0.018
Patient Reported (Median, IQR)				
Patient global disease activity	40 (20 – 50) n=178	40 (20 – 50) n=129	30 (15 – 55) n=49	0.024
Patient global disease damage	30 (15 – 60) n=177	40 (20 – 60) n=128	25 (5 – 55) n=49	0.001
Patient Raynaud activity	30 (10 – 60) n=202	30 (10 – 60) n=145	15 (0 – 55) n=57	0.001
Patient ulceration activity	0 (0 – 30) n=203	10 (0 – 30) n=145	0 (0 – 20) n=58	0.001

Schlussfolgerung:

In the largest jSSc cohort in the world, djSSc patients have a significantly more severe disease. Patients and physician related outcomes were significantly more severe in djSSc group. Interestingly, we found no differences regarding interstitial lung disease, pulmonary hypertension or gastrointestinal involvement, although the number of patients with decreased BMI $\leq$ -2 z score was significantly higher in the djSSc patients.

Supported by the "Joachim Herz Stiftung"

KI.10

Patient and physician reported outcomes of juvenile systemic sclerosis patients significantly improve over 24 months observation period in the juvenile systemic scleroderma inception cohort

Ivan Foeldvari[1], Jens Klotsche[2], Ozgur Kasapcopur[3], Amra Adrovic[3], Kathryn Torok[3], Maria Teresa Terreri[3], Ana Paula Sakamoto[3], Jordi Anton[3], Brian Feldman[3], Raju Khubchandani[3], Mikhail Kostik[3], Thomas Lehman[3], Edoardo Marrani[3], Maria Katsicas[3], Dana Nemcova[3], Maria Jose Santos[3], Flavio Sztajnbok[3], Simone Appenzeller[3], Christina Battagliotti[3], Lillemor Berntson[3], Juergen Brunner[3], Liora Harel[3], Gerd Horneff[3], Sindhu Johnson[3], Tilmann Kallinich[3], Kirsten Minden[3], Monika Moll[3], Farzana Nuruzzaman[3], Anjali Patwardhan[3], Dieneke Schonenberg[3], Nicola Helmus[1]

[1]Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Deutschland
[2]German Rheumatism Research Center, Berlin, Deutschland
[3]jSSc collaborative group, Hamburg, Deutschland

Einleitung:

Juvenile systemic sclerosis (jSSc) is an orphan disease with a prevalence of 3 in 1 000 000 children. The Juvenile Systemic Scleroderma Inception cohort (jSScC) is the largest cohort of jSSc patients in the world. The jSScC collects data prospectively in jSSc, allowing the evaluation of the development of organ involvement and patient and physician reported outcomes in jSSc over time.

Methoden:

The jSScC cohort enrolls jSSc patients who developed the first non-Raynaud´s symptom before the age of 16 years and are under the age of 18 years at the time of inclusion. We reviewed jSScC patient clinical data and patient and physician reported outcomes, who had 24 months follow up from the time of inclusion until 1st of December 2022.

Ergebnisse:

We extracted data from 90 patients, 77% of them had the diffuse subtype. The female/male ratio was 3.5:1. Median age of onset of Raynaud´s was 9.4 years and the median age of onset of non-Raynaud´s was 10.0 years. Eighty-nine percent of the patients were treated with disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) at time of inclusion in the cohort (T0) and 96% after 24 months (T24). Median disease duration was 2.4 years at T0. No patient died during the follow up. Antibody profile stayed unchanged. Only 3 clinical parameters changed and all improved significantly, the median modified Rodnan skin score improved from 11 to 8 (p=0.021), number of patients with joints with pain on motion decreased from 21% to 10% (p=0.04) and the number of patients with muscle weakness decreased from 13% to

4% (p=0.03). All other organ involvement did not show any statistically significant change from T0 to T24.
All collected patient reported outcomes improved significantly from T0 to T24: the patient reported disease activity by VAS 0-100 from 40 to 20 (p=0.001), the patient reported disease damage by VAS 0-100 from 35 to 20 (p=0.027), patient reported ulceration activity by VAS 0-100) from 8 to 0 (p=0.001) and the patient reported Raynaud activity by VAS 0-100 from 20 to 10 (p=0.002). Two of the three physician reported outcomes improved significantly, the physician global disease activity by VAS 0-100 from 30 to 20 (p=0.001) and physician reported ulceration activity by VAS 0-100 from 5 to 0 (p=0.017). (Table 1.)

Table 1. Items with significant improvement over 24 months observation period in the cohort

	0 month **N=90**	**24-month follow-up** **N=90**	**P Value**
MRSS, median (IQR)	11 (5 – 20)	8 (2 – 20)	0.021
Presence of joints with pain on motion	21% (19/89)	10% (9/89)	0.040
Muscle Weakness	13% (10/75)	4% (3/81)	0.030
Physician global disease activity	30 (20 – 45) n=71	20 (10 – 33) n=83	0.001
Physician ulceration activity	5 (0 – 19) n=86	0 (0 – 10) n=89	0.017
Patient global disease activity	40 (20 – 54) n=66	20 (10 – 30) n=76	0.001
Patient global disease damage	35 (20 – 60) n=66	20 (10 – 35) n=76	0.027
Patient Raynaud activity	20 (0 – 50) n=83	10 (0 – 26) n=84	0.002
Patient ulceration activity	8 (0 – 28) n=84	0 (0 – 10) n=84	0.001

Schlussfolgerung:

Skin and musculoskeletal clinical features improved over 24 months, with almost all patients on DMARDs, supporting the response of these features to therapy. It was promising that internal organ involvement, like cardiac, lung and gastrointestinal, did not significantly worsen or increase. The most striking observation is the positive direction and improvement all patients and two of the three physician reported outcome measures over 24 months in this large international cohort

Supported by the "Joachim Herz Stiftung"

KI.11

24-Monats-Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Tocilizumab im Vergleich zu TNF Inhibitoren bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Gerd Horneff[1 2], Angela Zimmer[1], Markus Hufnagel[3], Anton Hospach[4], Frank Weller-Heinemann[5], Jasmin B. Kümmerle-Deschner[6], Sandra Hansmann[6], Maria Fasshauer[7], Kirsten Minden[8], Ivan Foeldvari[9], Daniel Windschall[10], Dirk Föll[11], Prasad Thomas Oommen[12], Ariane Klein[1 2]

[1]Kinderklinik Sankt Augustin, Pädiatrie, Sankt Augustin, Deutschland
[2]University of Cologne, Pediatrics, Köln, Deutschland
[3]University of Freiburg, Kinderklinik, Freiburg im Breisgau, Deutschland
[4]Olga Hospital Klinikum Stuttgart, 3Zentrum für Pädiatrische Rheumatologie am Klinikum Stuttgart (ZEPRAS), Stuttgart, Deutschland
[5]Prof Hess Kinderklinik, Pädiatrie, Bremen, Deutschland
[6]Universität Tübingen, Pädiatrie, Tübingen, Deutschland
[7]Klinikum St. Georg, Pediatric Immunology and Rheumatology, Leipzig, Deutschland
[8]Charite, Pediatric rheumatology, Berlin, Deutschland
[9]Hamburg Centre Pediatric Rheumatology, Pediatric rheumatology, Hamburg, Deutschland
[10]St. Josef Stift Sendenhorst, , Clinic for Pediatric and Adolescent Rheumatology Northwest German Center for Rheumatology , Sendenhorst, Deutschland
[11]Universität Münster, Pediatric rheumatology, Münster, Deutschland
[12]Universität Düsseldorf, Pediatric rheumatology, Düsseldorf, Deutschland

---

Einleitung:

Tocilizumab(TCZ) ist seit 2013 zur Behandlung der polyartikuären JIA zugelassen. Bei der Langzeitbehandlung gibt es wenig Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit/Sicherheit.

Methoden:

BIKER WA 29358 ist eine fünfjährige, prospektive Beobachtungsstudie bei Patienten mit polyartikulärer JIA, die 2015 - 2020 eine Behandlung mit TCZ begannen und mit Patienten verglichen werden, die im gleichen Zeitraum einen zugelassenen TNF-Inhibitor(TNFi) starteten. Klinische Krankheitsaktivität(JADAS10), JADAS MDA/Remission nach 24 Monaten, Sicherheit und Therapietreue wurden bewertet.

Ergebnisse:

Es lagen für alle Teilnehmer 24-Monatsdaten vor (TCZ, n=171; TNFi, n=171). TCZ wurde bei der Mehrheit der Patienten (84%) als Zweitlinien-Biologikum eingesetzt, während TNFi meist Erstlinien-

Biologika waren (86%). Daher waren TCZ-Patiente, älter und hatten eine längere Krankheitsdauer. Die Wirksamkeit wurde durch einen deutlichen Rückgang des JADAS10-Wertes in beiden Kohorten nachgewiesen (TCZ/TNFi Baseline: 14,6+/-6,6/14,6+/-6,2; nach 24 Monaten: 2,5+/-3,4/2,7+/-3,6). Eine JADAS-Remission wurde unter TCZ/TNFi, bei 78%/71% bei Erstlinien-Behandlung und bei 64/56% bei Zweitlinien-Behandlung beobachtet. JADAS-MDA wurde bei 100%/85% in der Erstlinienbehandlung und bei 84%/89% in der Zweitlinienbehandlung mit TCZ/TNFi erreicht.
Der JADAS10 (Mittelwert+/-SD) war in der TCZ-Kohorte der Erstlinie niedriger als in der Zweitlinie (1,0+/-1,2 vs. 2,7+/-3,6), während in der TNFi-Kohorte der JADAS10 jeweils vergleichbar war (2,7+/-3,8 vs. 2,5+/-2,6).
Die Sicherheit wurde anhand gemeldeter unerwünschter Ereignisse(UE) bewertet (Tabelle 1). 113 (66%) Patienten in der TCZ-Kohorte und 105 (61%) in der TNFi-Kohorte berichteten UE. Die UE-Rate war in der TCZ-Kohorte signifikant höher (89 vs. 73/100 Patientenjahre(PJ), RR 1,2 (95%CI 1,0-1,5)), ebenso die Rate der schwerwiegenden UE (10 vs. 3/100PJ; p=0,045). Zytopenien traten in der TCZ-Kohorte häufiger auf, Reaktionen an der Injektionsstelle waren in der TNFi-Kohorte häufiger. Es gab keinen Todesfall und keine opportunistische Infektion. In den TCZ/TNFi-Kohorten brachen 71(42%)/72(42%) Patienten die Behandlung ab, 43/30 wegen mangelnder Wirksamkeit, 14/22 bei Remission und 7/6 aufgrund von Unverträglichkeit.

Schlussfolgerung:

In dieser Zwischenanalyse wurden die Behandlungsziele nach einer 24-monatigen Behandlung mit TCZ oder TNFi mit ähnlicher Häufigkeit erreicht. TCZ wurde überwiegend als Zweitlinien-Biologikum eingesetzt. Bei Erstlinienbehandlung werden im Vergleich zur Zweitlinienbehandlung höhere Raten von Remissionen und minimaler Krankheitsaktivität erreicht. Obwohl in der TCZ-Kohorte mehr UE gemeldet wurden, war das Auftreten von Infektionen und schwerwiegenden Infektionen vergleichbar. Bislang wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt. Die Beobachtung wird fortgesetzt.

Tabelle 1. Patientencharakteristika und Sicherheitsdaten

Baseline Patientencharakteristika	Tocilizumab N=171	TNFi Kontrollkohorte N=171	P-value
Weiblich, n (%)	143 (84%)	139 (81%)	n.s.
Alter bei Therapiebeginn, MW (SD)	12.1 (3.5)	10.0 (4.4)	<0.001
Antinukleäre Antikörper, n (%)	105 (61%)	110 (64%)	n.s.
Erkrankungsdauer, Jahre, MW (SD)	5.4 (4.0)	3.2 (3.1)	<0.001
Rheumafaktor negative poly JIA, n (%)	115 (67%)	97 (57%)	n.s.
Rheumafaktor positive poly JIA, n (%)	17 (10%)	22 (13%)	n.s.
Extended Oligoarthritis, n (%)	39 (23%)	52 (30%)	n.s.
Vorheriges bDMARD, n (%)	143 (84%)	24(14%)	<0.001
Komedikation systemische Steroide, n (%)	43 (25%)	42 (25%)	n.s.
Komedikation Methotrexat, n (%)	93 (54%)	133 (78%)	<0.001
Anzahl aktiver Gelenke, MW (SD)	6.3 (6.9)	5.6 (4.8)	n.s.
CHAQ-DI, MW (SD)	0.61 (0.62)	0.63 (0.62)	n.s.
JADAS-10, MW (SD)	14.6 (6.6)	14,6 (6.2)	n.s.
Unerwünschte Ereignisse (UE)	TCZ-Kohorte, n=171 157.4 PJ	TNFi-Kohorte, n=171 167.5 PJ	P RR (95% CI)
Patienten mit UE, N(%)	57 (33%)	43 (25%)	0.12
UE n, Rate	107 (69/100 PY)	75 (44.8/100 PY)	0.006 1.5 (1.1-2.0)
Schwerwiegendes UE n, Rate	6 (3.8/100PY)	3 (1.8/100 PY)	0.285 2.1 (0.5-8.5)
UE als Grund zum Therapieabbruch	2 (1.2/100 PY)	2 (1.2/100 PY)	1.0
Infektionen	34 (21/100PY)	27 (16/100 PY)	0.256 1.3 (0.8-2.2)
Schwerwiegende Infektionen	2 (1.2/100 PY)	1 (0.6/100 Y)	0.537 2.1 (0.2-23)
Hypersensitivität	1 (0.6/100PY)	1 (0.6/100 Y)	0.965 1.1 (0.1-17)
Reaktion an der Injektionsstelle	1 (0.6/100PY)	9 (5.3/100 PY)	0.043 0.1 (0.0-0.9)
Uveitis	1 (0.6/100PY)	2 (1.2/100 PY)	0,606 0,5 (0,0-5.9)
Zytopenie	2 (1.2/100PY)	0	n.a.

MW Mittelwert, bDMARD Biologikum, PJ Expositionsjahre

Offenlegungserklärung:

Das Projekt wird unterstütz von Roche Pharma

KI.12

Is decreased body mass index -2 z score or less correlating with an organ involvement pattern? Results from the juvenile scleroderma inception cohort

Ivan Foeldvari[1], Jens Klotsche[2], Kathryn Torok[3], Ozgur Kasapcopur[3], Amra Adrovic[3], Brian Feldman[3], Flavio Sztajnbok[3], Jordi Anton[3], Maria Teresa Terreri[3], Ana Paula Sakamoto[3], Raju Khubchandani[3], Valda Stanevicha[3], Eslam Al-Abadi[3], Ekaterina Alexeeva[3], Maria Katsicas[3], Sujata Sawhney[3], Dieneke Schonenberg[3], Vanessa Smith[3], Simone Appenzeller[3], Tadey Avcin[3], Thomas Lehman[3], Hana Malcova[3], Edoardo Marrani[3], Anjali Patwardhan[3], W.-Alberto Sifuentes-Giraldo[3], Natalia Vasquez-Canizares[3], Patricia Costa Reis[3], Mahesh Janarthanan[3], Sindhu Johnson[3], Mikhail Kostik[3], Dana Nemcova[3], Clare Pain[3], Maria Jose Santos[3], Sima Abu Al-Saoud[3], Christina Battagliotti[3], Lillemor Berntson[3], Blanca Bica[3], Juergen Brunner[3], Despina Eleftheriou[3], Liora Harel[3], Gerd Horneff[3], Daniela Kaiser[3], Tilmann Kallinich[3], Dragana Lazarevic[3], Kirsten Minden[3], Farzana Nuruzzaman[3], Siri Opsahl Hetlevik[3], Yosef Uziel[3], Nicola Helmus[1]

[1]Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Deutschland
[2]German Rheumatism Research Center, Berlin, Deutschland
[3]jSSc collaborative group, Hamburg, Deutschland

Einleitung:

Juvenile systemic sclerosis (jSSc) is an orphan disease with a prevalence of 3 in 1 000 000 children. In adult patients decreased body mass index (BMI) correlates with higher mortality. We hypothesized that jSSc patients with lower BMI at presentation have more severe organ involvement.

Methoden:

We reviewed the clinical characteristics of patients who were recruited to the juvenile jSScC till 1st of December 2022. We compared patients with BMI ≤ -2 z score with patients (lwgroup) with higher BMI (nlwgroup). jSScC is a prospective cohort of jSSc patients, who developed the first non-Raynaud´s symptom before the age of 16 years and are under the age of 18 years at the time of inclusion.

Ergebnisse:

At the time of the evaluation, we had 232 patients in the cohort and 217 of them had BMI data to include in the evaluation. Thirty-three patients were in the lwgroup (15%) and 88% (n=29/33) of them diffuse subtype and in the nlwgroup 64% (113/177). The median age at onset of Raynaud phenomenon in the whole group was 10.6 years and the median age at the first non-Raynaud symptom in the whole group was 11.0 years. Median disease duration in the whole group was 2.4 years at the time of inclusion. Approximately 95% of the patients were treated with a DMARD. There were no statistically

significant differences between the lwgroup compared to nlwgroup regarding antibody pattern, inflammatory marker or organ involvement pattern, except higher number of patients with Gottron papules (41% lwgroup vs 25% nlwgroup; p=0.01) and sclerodactylia (84% lwgroup vs 73 % nlwgroup; p=0.049). Regarding the patient related outcomes at inclusion in the cohort, the global disease activity by VAS 0-100 was 40 in both groups (p=0.032), but the patient global disease damage by VAS 0-100 was 50 in the lwgroup which was significantly higher compared to 30 nlwgroup (p=0.014).

Table 1. Comparison of patients with different BMI z-scores at time of inclusion in the cohort

	Z-Score $\leq$ -2 N=33	Z-Score > -2 to < 2 N=177	P value
Gottron Papules	41% (13/32)	25% (44/175)	0.001
Puffy Fingers	13% (4/30)	38% (61/159)	0.049
Sclerodactylie	84% (27/32)	73% (121/166)	0.049
Patient global disease damage	50 (30 – 75) n=27	30 (10 – 55) n=133	0.014

Schlussfolgerung:

In our jSSc cohort, currently the largest of the world, we could not find any differences regarding major internal organ involvement in patients with lower BMI at time of inclusion in the cohort. Nevertheless, there is a significant difference in patient related outcomes regarding global organ damage between the two groups. The long-term prognosis of these patients should be addressed in future studies.

Supported by the "Joachim Herz Stiftung"

Kinderrheumatologie

KI.13

Verlauf der COVID-19-Pandemie bei pädiatrisch-rheumatologischen Patienten in Deutschland in den letzten drei Jahren

Peggy Rühmer[10 13], Daniel Windschall[5], Markus Hufnagel[6], Ariane Klein[1 2], Frank Dressler[4], Philipp von Bismarck[11], Anton Hospach[3], Gerd Horneff[1 2], Maria Haller[12], Alexander Kühn[8], Sonja Mrusek[9], Wolfgang Emminger[7]

[1]Asklepios Klinik Sankt Augustin, Pediatrics, Sankt Augustin, Deutschland
[2]Universität of Cologne, Medical faculty, Köln, Deutschland
[3]Klinikum Stuttgart , Zentrum für Pädiatrische Rheumatologie am Klinikum Stuttgart (ZEPRAS), Stuttgart, Deutschland
[4]Hannover Medical School, Kinderklinik MHH, Hannover, Deutschland
[5]St. Josef Stift , Clinic for Pediatric and Adolescent Rheumatology Northwest German Center for Rheumatology, , Sendenhorst, Deutschland
[6]Universität Freiburg, Pediatric Immunology and Rheumatology, Freiburg im Breisgau, Deutschland
[7]Universität Wien, Pediatrics, Wien, Österreich
[8]Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Pädiatrie, Halle (Saale), Deutschland
[9]Praxis, Pädiatrie, Baden-Baden, Deutschland
[10]Helios Vogtland Klinikum, Pädiatrie, Plauen, Deutschland
[11]Universität Kiel, Pädiatrie, Kiel, Deutschland
[12]Praxis, Pädiatrie, Gundelfingen, Deutschland
[13]Helios Vogtland Klinikum, Plauen, Deutschland

Einleitung:

COVID-19 hat die Welt in den letzten drei Jahren geprägt. Obwohl das Risiko eines schweren Verlaufs bei Kindern gering ist, kann es durch chronische rheumatische Erkrankungen oder die Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten beeinflusst werden.

Methoden:

Die wichtigste Aufgabe des Registers für Biologika in der Kinderrheumatologie BIKER ist die Sicherheitsüberwachung von Biologika-Therapien bei der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA). Nach dem Ausbruch der COVID-19-Pandemie wurde die Erhebung um ein standardisiertes Formular erweitert, um alle teilnehmenden Zentren proaktiv zu Auftreten, Präsentation und Outcome von SARS-CoV-2-Infektionen bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen zu befragen. Fälle wurden initial wöchentlich, dann in größeren Abständen aktiv abgefragt.

Ergebnisse:

Wir analysierten klinische Daten von COVID-19-Fällen bei pädiatrischen Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, die zwischen März 2020 und Dezember 2022 wurden. Insgesamt nahmen 68 Zentren an der Umfrage teil, klinische Daten von 928 COVID-Infektionen bei 885 Patienten konnten analysiert werden. JIA war die häufigste Diagnose (717 Infektionen), gefolgt von genetischer Autoinflammation (103 Infektionen), systemischen Autoimmunerkrankungen (78 Infektionen), idiopathischer Uveitis (n=25) und Vaskulitiden (n=5).
Bei 374 gemeldeten COVID-Infektionen (40 %) erhielten die Patienten konventionelle DMARD, bei 331 (36 %) Biologika, hauptsächlich TNF-Inhibitoren (TNFi, n=241 (26 %)). In 567 Berichten (61 %) verwendeten die Patienten entweder ein Biologikum oder ein DMARD, in 339 Berichten verwendeten die Patienten (37 %) keine antirheumatischen Medikamente.COVID-19 trat in Deutschland in 5 unterscheidbaren Wellen auf, Kalenderwochen (KW) 10-30 im Jahr 2020, KW 21/2020 - 8/2021 (beide überwiegend Wildtyp-Variante), KW 9-27 im Jahr 2021 (v.a. Alpha-Variante), KW 28-51 im Jahr 2021 (Delta-Variante), seit KW 52/2021 (mehrere Omikron-Varianten)[1]
In unserer Kohorte waren die Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion in den ersten beiden Wellen älter (Durchschnittsalter 12,7+/-3,5 und 12,8+/-4,3 Jahre) als in der 4./5. Welle mit 11,4+/-3,9 und 11,4+/-4,2 Jahren; p=0,01. SARS-CoV-2-Infektionen verliefen in 160 Fällen asymptomatisch, die Häufigkeit der assoziierten Symptome ist in Tabelle 1 aufgeführt.
Fünf Patienten wurden für 4-7 Tage stationär behandelt. Eine 3½-jährige Patientin verstarb während der ersten Welle an Enzephalopathie und Atemstillstand. Die Patientin war wegen einer systemischen JIA mit MTX und Steroiden behandelt. Genetische Tests ergaben einen bis dahin unbekannten angeborenen Immundefekt. Kein anderer Patient musste beatmet oder intensivmedizinisch versorgt werden. Es wurde ein Fall von unkompliziertem PIMS bei einem MTX-behandelten JIA-Patienten gemeldet.
Die Dauer der mit der SARS-CoV-2-Infektion verbundenen Symptome war in der fünften Welle mit 6,7+/-5,1 Tagen deutlich kürzer als in den anderen vier Wellen, dabei hatten MTX-behandelte Patienten eine längere Symptomdauer (10,2+/-8,4 Tage) als Patienten ohne Behandlung (7,7+/-10,8; p=0,004) oder Patienten mit TNFi (8,2+/-4,8, p=0,002).

Schlussfolgerung:

Abgesehen von einer Patientin mit angeborenem Immundefekt, die verstarb, wurde in unserer Kohorte kein Fall von schwerem COVID-19 gemeldet. Zum Zeitpunkt der Infektion waren über 60 % der Patienten mit herkömmlichen DMARDs und/oder Biologika behandelt worden. Obwohl die mit MTX behandelten Patienten eine etwas längere Symptomdauer aufwiesen, schien die antirheumatische Behandlung keinen negativen Einfluss auf den Schweregrad oder den Ausgang der SARS-CoV-2-Infektion zu haben.

Tabelle 1 Merkmale und Häufigkeit der Symptome bei SARS-CoV-2-Infektionen

Anzahl bzw. Mittelwert (SD)	1. Welle N=20	2. Welle N=84	3. Welle N=38	4. Welle N=124	5. Welle N=662
Weiblich	14	53	27	75	432
Alter bei COVID-19, Jahre	12.7 (3.5)	12.8 (4.3)	11.8 (3.5)	11.4 (3.9)	11.4 (4.2)
Asymptomatisch	1	26	13	26	94
Symptomdauer, Tage	11.9 (14.7)	9.2 (7.0)	14.1 (11.6)	10.3 (7.6)	6.7 (5.1)
Fieber	12	18	5	41	306
Husten	10	15	6	52	245
Schnupfen	5	26	13	44	289
Kopfschmerz	4	16	12	27	171
Pharyngitis	6	11	3	9	132
Muskuloskelettaler Schmerz	2	7	5	13	48
Geruch-/Geschmacksverlust	7	11	6	21	13
Fatigue	4	8	8	26	80
Schwindel	1	2	2	1	16
Gastrointestinale Symptome	1	5	1	8	64
Dyspnoe		1	1	1	7
Pneumonie				1	1
Bronchitis				1	

Quellenangaben:

1 *Robert-Koch-Institut: VOC_VOI_Tabelle.xlsx; live.com)*

Offenlegungserklärung:

BIKER wird aktuell unterstützt von MSD und Roche.

KI.14

Application of CRISS score, revised CRISS score and RCID score in patients with Juvenile systemic sclerosis

Jens Klotsche[1], Ivan Foeldvari[2], Kathryn Torok[3], Francesco Del Gado[4], Daniel E. Furst[5], Ozgur Kasapcopur[6], Amra Adrovic[6], Brian Feldman[6], Maria Teresa Terreri[6], Ana Paula Sakamoto[6], Flavio Sztajnbok[6], Jordi Anton[6], Maria Katsicas[6], Valda Stanevicha[6], Simone Appenzeller[6], Tadey Avcin[6], Sindhu Johnson[6], Mikhail Kostik[6], Hana Malcova[6], Edoardo Marrani[6], W.-Alberto Sifuentes-Giraldo[6], Raju Khubchandani[6], Dana Nemcova[6], Maria Jose Santos[6], Dieneke Schonenberg[6], Christina Battagliotti[6], Lillemor Berntson[6], Blanca Bica[6], Juergen Brunner[6], Despina Eleftheriou[6], Liora Harel[6], Gerd Horneff[6], Tilmann Kallinich[6], Thomas Lehman[6], Kirsten Minden[6], Monika Moll[6], Susan Nielsen[6], Anjali Patwardhan[6], Vanessa Smith[6], Nicola Helmus[2]

[1]German Rheumatism Research Center, Berlin, Deutschland
[2]Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Deutschland
[3]University of Pittsburgh, Pittsburgh, United States
[4]University of Leeds, Leeds, Vereinigtes Königreich
[5]University of California, Los Angeles, United States
[6]jSSc collaborative group, Hamburg, Deutschland

Einleitung:

Juvenile systemic sclerosis (jSSc) is a rare disease in childhood. To date, no composite response index exists to assess treatment effect in jSSc patients. ACR CRISS score (probability of improvement ranging from 0 to 1 based on mRSS, FVC%, PtGA, MDGA and HAQ-DI) and revised ACR CRISS (rCRISS, proportion of patients who improve in ≥ 3/5 ACR CRISS core items by a certain percentage, e.g. 30%, except 5% for FVC) were developed by experts in the field as outcome measures in adult patients with SSc. In addition, the Ranked Composite Important Difference (RCID) score was recently introduced as anchor to the ACR CRISS.

Methoden:

Data from the international jSSc inceptions cohort were used for this analysis. The ACR CRISS, rCRISS and RCID were calculated between baseline and 12-months follow-up according to the scoring algorithms. Missing values in the core items were estimated by multiple imputation by chained equations. Here we aimed to determine the value of the response measures to detect clinically change defined by the anchor questions about change (much better or little better versus almost the same, little worse or much worse) in patients overall health due to scleroderma since the last visit provided by the treating physicians and parents or patients (aged > 12 years).

Ergebnisse:

We included 95 jSSc patients with diffuse cutaneous subtype with available baseline and 12-months visit. Seventy-nine percent were female, the mean age at enrollment was 13.0 (3.8) and the mean disease duration was 3.1 (2.8) years. Among 95 patients, 57% were treated with steroids, 47% with methotrexate, 27% with MMF and 3% with a biological at baseline. ACR CRISS showed a ceiling effect (>.998) in 51% and a floor effect (<0.005) in 26% of patients. Patients who reported at least moderate improvement had a median ACR CRISS of 0.99 and in mean 2.6 (1.3) core items that improved by ≥20% from baseline to 12-months follow-up. The rCRISS 20/30/50 responses were 59%/49%/33% in patients who reported improvement (table 1) and 25%/25%/8% in patients with worsening. The RCID was approximately normal distributed (mean 20.7, SD 43.4). Mean (SD) RCID for patients who reported worsening was -10.5 (38.6) vs RCID of 20.7 (45.2) for patients who reported improvement. RCID scores for physician reported anchors of worsening or improvement were 6.5 (44.2) and 18 (45.4), respectively. The concordance between a positive RCID score and rCRISS 20/30 was moderate (rCRISS 20 and RCID, 43%, kappa=0.43; rCRISS 30 and RCID, 38%, kappa=0.36).

Table 1: ACR CRISS, rCRISS and RCID score by patients and physicians ratings about scleroderma disease course

	Worsening/ no improvement reported by patients (n=12)	Improvement reported by patients (n=49)	P value	Worsening/ no improvement reported by physicians (n=14)	Improvement reported by physicians (n=50)	P value
Median ACR CRISS score (IQR)	0.0 (0 to 0.75)	0.99 (0 to 1.0)	0.007	0.35 (0 to 0.99)	0.99 (0 to 1.0)	0.037
rCRISS response 20%	3(25%)	29 (59%)	0.034	5 (36%)	29 (58%)	0.140
rCRISS response 30%	3 (25%)	24 (49%)	0.134	2 (14%)	27 (54%)	0.008
rCRISS response 50%	1 (8%)	16 (33%)	0.092	0 (0%)	18 (36%)	0.008
Mean RCID score (SD)	-10.5 (38.6)	20.7 (45.2)	0.031	6.5 (44.2)	18 (45.4)	0.411

CRISS = Composite Response Index in Systemic Sclerosis; RCID=Ranked Compsoite Important Difference; rCRISS = revised Composite Response Index in Systemic Sclerosis; SD = standard deviation

Schlussfolgerung:

Our data confirmed the presence of a ceiling and floor effect of ACR CRISS as shown in studies of adult SSc patients. The CRISS, rCRISS and RCID response distinguished between patients who rated their disease course since last visit as worsened or improved. Future studies should focus on the determination of specific pediatric weights for the CRISS and RCID components rather than extrapolation from adult SSc. In general, the RCID offers a meaningful tool in order to determine response to therapy in future clinical trials in jSSc patients.

Kinderrheumatologie

KI.15

Entstellende Schwellung der Lippen – Was steckt dahinter?

Nina-Christine Knopf[1], R. Aschoff[2], Catharina Schütz[1 4], Normi Brück[3], Lissy Tille[3]

[1]Universitätsklinikum Dresden, UniversitätsCentrum für Seltene Erkrankungen, Dresden, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Dresden, Dermatologie, Dresden, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Dresden, Pädiatrische Rheumatologie, Dresden, Deutschland
[4]Universitätsklinikum Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, Deutschland

---

Einleitung:

Die Cheilitis granulomatosa ist eine seltene granulomatöse Entzündung mit chronisch rekurrierender Schwellung der Lippen, seltener der Wangen. Die Erkrankung betrifft Kinder und Erwachsene beider Geschlechter (Frauen>Männer) und tritt gehäuft zwischen der 2.-3. Lebensdekade auf [1]. Die kosmetische Beeinträchtigung führt häufig zu einer psychosozialen Belastung.
Die Ätiopathogenese ist ungeklärt. Neben idiopathischen Verlaufsformen sind Manifestationen im Rahmen von Systemerkrankungen wie Morbus Crohn oder Sarkoidose bekannt. Diskutiert werden zudem Trigger wie Kontakt- und Nahrungsmittelallergien [2]. Histologisch findet sich eine nicht verkäsende granulomatöse Entzündungsreaktion.
Die Therapie gestaltet sich häufig schwierig mit variablem Ansprechen, Behandlungsempfehlungen exitieren nicht. In Studien konnte ein Ansprechen auf Steroide (intraläsional oder systemisch) gezeigt werden, jedoch sind Re-Bound Phänomene häufig. Fallserien belegen ein Ansprechen auf antibiotische oder immunmodulierende Therapeutika wie Dapson, Hydroxychloroquin Methotrexat oder TNFα Inhibitoren (Infliximab oder Adalimumab) [3]. Chirurgische Maßnahmen kommen als Ultima ratio in Betracht.

Methoden:

Wir berichten über 6 Patient*innen mit Cheilitis granulomatosa, drei Jungen und drei Mädchen mit einem Altersdurchschnitt von 8 Jahren bei Erstdiagnose. Es erfolgte eine interdisziplinäre Betreuung durch Kolleg*innen der pädiatrischen Rheumatologie, Immunologie, Dermatologie und Mundkiefergesichtschirurgie.

Ergebnisse:

Bei 5/6 Patient*innen wurde die Cheilitis als idiopathisch gewertet. Es fanden sich keine anamnestischen und klinischen Hinweise auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung. Bei einer Patientin war der Granulozytenfunktionstest pathologisch mit 2 Populationen als Zeichen einer

ungünstigen Lyonisierung. Passend dazu ist sie Trägerin einer Variante im CYBB Gen, welches bei Jungen zu dem Vollbild einer septischen Granulomatose führt.
Die Therapie erfolgte zunächst mit lokalen Triamcinoloninjektionen oder systemischen Kortikosteroiden (6/6 Patienten) zumeist in Kombination mit Dapson (3/6 Patienten). Weitere Therapieversuche basierten auf der Anwendung von Antibiotika (3/6 Patienten), Methotrexat (4/6 Patienten), Hydroxychlorquin (1/6 Patienten) sowie Adalimumab (4/6 Patienten).
Die geschilderten Patient*innen zeigen bislang ein unzureichendes Langzeitansprechen auf lokale Steroidinjektionen bzw. Immunmodulatoren inklusive TNFα Inhibition.

Schlussfolgerung:

Die Cheilitis granulomatosa bedarf einer breiten differentialdiagnostischen Abklärung zum Ausschluss einer Systemerkrankungen. Aufgrund der langen Latenzphase zwischen dem Auftreten einer Cheilitis und der Manifestation assoziierter Systemerkrankungen sollte die Langzeitbetreuung der Patienten in einer Spezialsprechstunde erfolgen [4]. Größere Fallserien und perspektivisch vergleichende Protokolle sind erforderlich, um evidenzbasierte Therapieoptionen anbieten zu können.

Quellenangaben:

1. Wehl, G. & Rauchenzauner, M. A Systematic Review of the Literature of the Three Related Disease Entities Cheilitis Granulomatosa, Orofacial Granulomatosis and Melkersson – Rosenthal Syndrome. *Curr Pediatr Rev* **14**, 196–203 (2018).
2. Tilakaratne, W. M., Freysdottir, J. & Fortune, F. Orofacial granulomatosis: review on aetiology and pathogenesis. *Journal of Oral Pathology & Medicine* **37**, 191–195 (2008).
3. Pathania, Y. S. Current treatment modalities in granulomatous cheilitis. *International Journal of Dermatology* vol. 61 755–759 Preprint at https://doi.org/10.1111/ijd.16126 (2022).
4. Lazzerini, M., Bramuzzo, M. & Ventura, A. Association between orofacial granulomatosis and Crohn's disease in children: Systematic review. *World J Gastroenterol* **20**, 7497–7504 (2014).

Kinderrheumatologie

KI.16

Adalimumab exposure and methotrexate effect in pediatric inflammatory rheumatic diseases

Tatjana Welzel[1 2 3 4], Klervi Gohlen[2], Andrew Atkinson[2 3], Verena Gotta[2], Jasmin B. Kümmerle-Deschner[4], Christine Michler[4], Gilbert Koch[2], Johannes N. van den Anker[2], Marc Pfister[2], Andreas Wörner[1]

[1]University Children's Hospital Basel (UKBB), University of Basel, Pediatric Rheumatology, Basel, Schweiz
[2]University Children's Hospital Basel (UKBB), University of Basel, Pediatric Pharmacology and Pharmacometrics, Basel, Schweiz
[3]University Children's Hospital Basel (UKBB), University of Basel, Paediatric Reseach Centre, Basel, Schweiz
[4]University Children`s Hospital Tuebingen, University of Tuebingen, Pediatric Rheumatology and autoinflammation reference center Tuebingen (arcT), Tuebingen, Deutschland

---

Introduction:

Adalimumab is commonly used in pediatric inflammatory rheumatic diseases (PiRD). Up to now, adalimumab is dosed in fixed weight-based bands, irrespective of co-medication/potential factors influencing adalimumab pharmacokinetics (PK). So far, no adalimumab target values are defined in PiRD. This pilot-study analyzed adalimumab concentrations in PiRD patients to better understand target values and adalimumab PK.

Methods:

This is a two-center prospective trial in PiRD patients aged 2-18 years treated with adalimumab and methotrexate (group G1) or adalimumab alone (group G2) for ≥12 weeks. Adalimumab concentrations were collected at 1-9 (C_{max}) and 10-14 days (C_{trough}) post-dose during 3-6 months of adalimumab treatment. Furthermore, adalimumab concentrations were collected in PiRD patients 3-7 and 10-14 days after first adalimumab dose. Concentrations were analyzed with enzyme-linked immunosorbent assay (lower limit of quantification: 0.5 mg/L). Analyses comparing C_{trough} levels in G1 and G2 (t-test) and pharmacometric (PMX) pharmacokinetic analysis utilizing MONOLIX (V.2020 R1) for covariate investigation were performed.

Results:

A total of 28 patients (N=14 each group) with a median age of 11.3 years (IQR 8.92-13.2), 15 (54%) females were included. Of these, 20 (71%) had juvenile idiopathic arthritis, 7 (25%) non-infectious uveitis and 1 (4%) chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Median adalimumab C_{trough} was similar

in G1 (10.6 mg/L [IQR 8.9, 20.3]) to that in G2 (11.1 mg/L [IQR 6.6, 15.3], p=0.2) with high variability (range: 0.5 to 26 mg/L). In the PMX analysis, all 72 adalimumab concentrations were included. Although methotrexate was associated with a slight but non-significant decrease (15%) in adalimumab apparent clearance (CL/F) (p=0.5), longer treatment duration was associated with significantly increased CL/F (p=0.0005).

Conclusion:

Given available data, no clinically meaningful effect of methotrexate co-medication on adalimumab exposure could be detected. However, high inter-individual variability and increasing adalimumab clearance over time is shown, highlighting importance of personalized dosing with model-based simulations.

T. Welzel and K. Gohlen contributed equally. M. Pfister and A. Woerner contributed equally.

Disclosure Statement:

None of the authors has a conflict of interest regarding abstract content

Kinderrheumatologie

KI.17

Versorgungssituation junger Rheumatiker mit chronischen Arthritiden – eine bevölkerungsbezogene Umfrage

Kirsten Minden[1], Ursula Marschall[2], Ina Liedmann[1], Martina Niewerth[1], Christiane Reiser[3 4 4 4 4], Stefanie Tatsis[5], Ivan Foeldvari[6], Gabi Erbis[7], Eva Seipelt[8], Sandra Hansmann[9], Anna Maier[10], Martina Ratanski[10], Sebastian Schua[11], Juergen Brunner[12], Sonja Mrusek[13], Ina Kötter[14], Susanne Schalm[15]

[1]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Berlin, Deutschland
[2]BARMER, Wuppertal, Deutschland
[3]Landeskrankenhaus Bregenz, Bregenz, Österreich
[4]Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Tübingen, Deutschland
[5]Kath. Marienkrankenhaus, Rheumaambulanz, Hamburg, Deutschland
[6]Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Deutschland
[7]Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
[8]Immanuel Krankenhaus, Fachabteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Deutschland
[9]Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen, Deutschland
[10]St. Josef-Stift, Klinik für Rheumatologie, Sendenhorst, Deutschland
[11]St. Josef-Stift, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, Deutschland
[12]Pädiatrische Rheumatologie, Department Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck , Innsbruck, Österreich
[13]Praxis Kinderrheuma Baden-Baden, Baden-Baden, Deutschland
[14]Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf , Hamburg, Deutschland
[15]15Rheumatologie im Zentrum, München, Deutschland

Einleitung:

Mit Erreichen des Erwachsenenalters steht für junge Menschen mit chronischen Arthritiden der Übergang von der pädiatrischen in die internistische Rheumatologie an. Dies birgt erhebliche Herausforderungen. Wie die Versorgungssituation junger Rheumatiker in der Phase des Überganges aussieht und welche Krankheitslast besteht, wird im Projekt InfoTrans untersucht.

Methoden:

Im Rahmen von InfoTrans wurden im Jahr 2022 alle bei der BARMER Versicherten im Alter zwischen 16 und 25 Jahren angeschrieben, die mindestens einmal vor dem vollendeten 18. Lebensjahr und in mindestens zwei Quartalen in den Jahren 2018 bis 2021 die Diagnosen M08, M09.0, M45, M46, M07.0-3, L40.5, M05 oder M06 hatten, und gebeten einen Fragebogen auszufüllen. Eruiert wurden aktuelle Beschwerden (allgemeines Wohlbefinden, Schmerz, Müdigkeit, Funktionseinschränkungen,

beurteilt anhand einer numerischen Ratingskala von 0-10) sowie anhand des Transitions-KompAZ die Versorgungssituation, die Zufriedenheit damit und ungedeckte Bedarfe.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 2877 Versicherte der BARMER angeschrieben, 853 (30%) sendeten den Fragebogen zurück. Nach Ausschluss von Versicherten mit anderen Diagnosen umfasste die Studienpopulation 762 Versicherte (74% weiblich, Erkrankungsbeginn 10,7±4,9 Jahre), von denen sich 57% in rheumatologischer Versorgung befanden, davon 16% noch in pädiatrischer. Von den nicht-fachspezifisch Versorgten waren drei Viertel nicht beschwerdefrei und wiesen eine erhebliche Krankheitslast auf. Gründe für die Nicht-Inanspruchnahme einer rheumatologischen Versorgung waren Zugangsprobleme in 24%, fehlende Zeit in 12%, Unwirksamkeit oder Ablehnung der medikamentösen Therapie in 10%, Unsicherheit/Angst in 6%.
11% aller Befragten hatten Übergangssprechstunden in Anspruch genommen: 19% der internistisch-rheumatologisch Versorgten, 4% der nicht fachspezifisch Versorgten. Etwa jeder vierte Befragte äußerte diesbezüglich Bedarf. Über die Hälfte der Befragten gab Informationsdefizite an: in Bezug auf langfristigen Verlauf der Erkrankung (63%), Erkrankung und Familienplanung (62%), Erkrankung und mögliche Begleiterscheinungen (58%). Jeder 4. junge Rheumatiker berichtete über Schwierigkeiten, sich in Therapieentscheidungen einzubringen und jeder 5. mit dem Arzt ein Gespräch zu führen. Ungedeckte Bedarfe bestanden insbesondere bezüglich Physiotherapie (34%) und psychologischer Unterstützung (21%).
Diejenigen, die den Wechsel von der Kinder- in die Erwachsenenrheumatologie vollzogen hatten, hatten hierfür 7,9 (Mean, Median 4) Monate benötigt. Nahezu jeder Dritte war unzufrieden mit der Vorbereitung auf den Betreuungswechsel, etwa jeder 5. mit dem Zeitpunkt des Betreuungswechsels und 36% mit der Unterstützung bei der Suche nach einem Weiterbehandler. 68 (27%) hatten von Kinderrheumatologen keinen zusammenfassenden Arztbericht erhalten. Von den fachspezifisch Versorgten hatte jeder 7. junge Rheumatiker wegen Unzufriedenheit bereits den internistischen Rheumatologen gewechselt.

Schlussfolgerung:

Trotz inzwischen vieler Angebote zur Transition lassen die auf Bevölkerungsebene erhobenen Daten erhebliche Versorgungdefizite junger Rheumatiker erkennen.

Tabelle

	Kinderrheuma-tologisch versorgt	Internistisch-rheumatologisch versorgt	Nicht fachspezifisch versorgt
N	119	308	330
Alter bei Befragung in Jahren, Mean	17,5	21,8	21,0
Weibliches Geschlecht, %	76	77	70
Patientenberichtete Outcomes (NRS 0-10), Mean±SD			
Gesundheitszustand	2,6±2,3	3,5±2,4	3,2±2,5
Schmerz	2,7±2,7	3,2±2,6	2,7±2,6
Müdigkeit	3,3±3,1	4,1±3,3	3,3±3,1
Alltagsfunktion	1,8±2,4	2,4±2,7	1,8±2,5
Zahl geschwollener Gelenke	2,6±6,7	3,8±8,5	1,7±5,2
Schwierigkeiten bei, %			
Einbringen in Therapieentscheidungen	26	25	25
Gesprächen mit Arzt	20	15	19
Ungedeckter Bedarf an, %			
Physiotherapie	20	38	33
Psychologischer Unterstützung	11	22	21
Informationsbedarf hinsichtlich, %			
Erkrankung & Verhütung/Schwanger-schaft/Vererbung	58	67	61
Langfristigen Verlaufes der Erkrankung	54	66	63
Unzufrieden mit aktueller Betreuung, %	6	20	-

Offenlegungserklärung:

Das Projekt InfoTrans wird vom Innovationsfonds gefördert (01VSF20012).

Kinderrheumatologie

KI.18

Durch TGFβ-induzierte Immunanergie kennzeichnet das Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome

Carl Christoph Goetzke[1 2 3 4], Mona Massoud[5], Pawel Durek[2], Stefan Frischbutter[6], Frederik Heinrich[2], Anne Sae Lim von Stuckrad[3 4], Mario Witkowski[5], Gabriela Maria Guerra[2], Anja Heusen[5], Bengü Sahin[3], Lisa Ehlers[7], Nadine Unterwalder[8], Marta Ferreira-Gomes[5], Horst von Bernuth[3], Lena Peter[9], Michael Schmück-Henneresse[9], Marcus Maurer[6], Marcus Mall[1 3], Andreas Radbruch[5], Tilmann Kallinich[1 3 5], Mir-Farzin Mashreghi[1 5]

[1]Berliner Institut für Gesundheitsforschung, Berlin, Deutschland
[2]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ), ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Deutschland
[3]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Deutschland
[4]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Deutschland
[2]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ), ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Deutschland
[6]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung IFA / Insitute of Allergology, Berlin, Deutschland
[7]KU Leuven, Laboratory for Inborn Errors of Immunity, Leuven, Belgium
[8]Labor Berlin, Berlin, Deutschland
[9]Berliner Institut für Gesundheitsforschung in der Charité – Universitätsmedizin Berlin, BIH Center for Regenerative Therapies (BCRT), Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

Bei einer Untergruppe von Kindern und jungen Erwachsenen führt eine meist milde Infektion mit SARS-CoV-2 innerhalb von 6-8 Wochen nach der Infektion zu einem schweren akuten hyperinflammatorischen Schock, dem so genannten Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome (PIMS). Die Entzündung ist durch eine polyklonale T-Zell-Expansion und eine Hochregulierung vieler proinflammatorischer Zytokine gekennzeichnet. Die zugrunde liegende Pathophysiologie ist jedoch nach wie vor unklar.
Ziel dieser Studie ist es, die zugrunde liegenden Pathomechanismen von PIMS aufzuklären.

Methoden:

Die PatientInnen wurden an der Charité Berlin rekrutiert. Periphere mononukleäre Blutzellen und Serum wurden für die Quantifizierung von Zytokinen, die Analyse von Einzelzelltranskriptomics, Durchflusszytometrie und in vitro Studien verwendet. Diese Studie wurde von der Ethikkommission

der Charité genehmigt. Alle Patienten beziehungsweise ihre gesetzlichen Vertreter gaben ihre schriftliche und informierte Zustimmung.

Ergebnisse:

Mit Hilfe eines Multiplex-Zytokin-Assays wurde die Zytokin-Signatur im Blut dieser Patienten ermittelt. Ähnlich wie in früheren Studien fanden wir hohe Konzentrationen vieler proinflammatorischer Zytokine. Analog zu Patienten, die an schweren COVID19-Infektionen leiden, weisen die mit PIMS hospitalisierten Kinder auch sehr hohe TGFβ-Serumspiegel auf. Mit Hilfe einer Einzelzell-Sequenzierung konnten wir aktivierte T-Zellen und Gedächtnis-B-Zellen sowie Monozyten identifizieren, die eine TGFβ-Antwort-Signatur aufweisen. Darüber hinaus zeigen die Monozyten eine verminderte Fähigkeit zur Antigenpräsentation, was eine ausgewogene Immunantwort beeinträchtigen könnte. TGFβ im Serum der PatientInnen verhinderte eine zielgerichtete T-Zell-Antwort gegen verschiedene Virusepitope. Diese T-Zell-Anergie wurde von der Detektion von latenten Viren in den Patienten begleitet. Darüber hinaus haben wir ähnliche Mechanismen bei Patienten festgestellt, die wegen schwerer COVID19 hospitalisiert wurden. Zuvor konnten wir zeigen, dass TGFβ direkt durch SARS-CoV2 induziert werden kann.

Schlussfolgerung:

Unsere Daten zeigen die mechanistische Rolle von TGFβ bei der Induktion von Hyperinflammation bei PIMS durch Induktion von Immunzellanergie, die eine Reaktivierung latenter Virusinfektionen begünstig. Ähnliche Mechanismen scheinen bei Patienten, die an schwerer COVID19 leiden, eine Rolle zu spielen. Daraus schließen wir, dass hyperinflammatorische Folgen von SARS-CoV2-Infektionen durch eine durch N und S Protein induzierte TGFβ-Hochregulierung ausgelöst werden können.

Offenlegungserklärung:

Keine relevanten Interessenskonflikte

Kinderrheumatologie

KI.19

Psychische Erkrankungen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA): Abrechnungsdiagnosen und Medikamentenverordnungen aus Krankenkassendaten

Florian Milatz[1], Katinka Albrecht[1], Kirsten Minden[1 2], Ursula Marschall[3], Jens Klotsche[1 4], Johanna Callhoff[1 4]

[1]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Deutschland
[2]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Deutschland
[3]BARMER Institut für Gesundheitssystemforschung, Abteilung Medizin und Versorgungsforschung, Wuppertal, Deutschland
[4]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

Bisherige Studien zur Prävalenz psychischer Erkrankungen bei Heranwachsenden mit JIA liefern uneinheitliche Ergebnisse und stellen nur bedingt Informationen zu assoziierten Therapien bereit [1]. Ziel dieser Untersuchung war daher, anhand von Krankenkassendaten die Häufigkeit ausgewählter psychischer Erkrankungen und das Spektrum assoziierter Medikamentenverordnungen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit JIA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zu ermitteln.

Methoden:

Abrechnungsdaten der BARMER Krankenkasse der Jahre 2020 und 2021 wurden herangezogen und Daten aller Personen im Alter von 12 bis 20 Jahren eingeschlossen, die in mindestens zwei Quartalen die Abrechnungsdiagnose JIA (ICD10 M08.- oder M09.0 und L40.5) aufwiesen und mit DMARDs und/oder Glukokortikoiden behandelt wurden. Die Häufigkeit ausgewählter psychischer Begleiterkrankungen (Depression, F32, F33, F34, F38, Angststörungen, F40, 41, emotionaler Störungen, F92, F93 und Anpassungsstörungen, F43) wurde für die Versicherten mit JIA im Vergleich zu alters- und geschlechts-gematchten Kontrollen ohne JIA (Verhältnis 1:10) ermittelt. Antirheumatische sowie psychopharmakologische Therapien wurden anhand von ATC-Codes (Anatomical Therapeutic Chemical) identifiziert, während psychiatrische und psychotherapeutische Behandlungen mithilfe von Facharztnummern ermittelt wurden.

Ergebnisse:

Daten von 628 Versicherten mit JIA und 6270 Kontrollen wurden berücksichtigt (Tab. 1). Im Vergleich zur Kontrollgruppe (8,2%) hatten 15,3% (n=96) der JIA-Gruppe eine diagnostizierte psychische Erkrankung. Am häufigsten waren dies Anpassungsstörungen (8,0% vs. 2,8%, p<0,001) gefolgt von Depression (5,1% vs. 3,5%, p=0,04), emotionalen Störungen (3,5% vs. 1,7%, p=0,02) und Angststörungen (3,2% vs. 2,5%, p=0,29). 68% der Versicherten mit JIA und einer psychischen Erkrankung erhielten eine psychopharmakologische und/oder psychiatrische Behandlung bzw. Psychotherapie. Mit zunehmendem Alter nahm die Häufigkeit der Diagnose Depression bei den Versicherten mit und ohne JIA zu (12-14-Jährige 2,7% bzw. 1,0% vs. 18-20-Jährige 8,5% bzw. 5,7%), die Häufigkeit emotionaler Störungen hingegen ab (12-14-Jährige 6,0% bzw. 2,9% vs. 18-20-Jährige 1,4% bzw. 0,9%). Psychische Erkrankungen wurden bei weiblichen Personen beider Gruppen häufiger dokumentiert als bei männlichen (JIA: 16,6% vs. 12,2%; Kontrollen: 9,3% vs. 5,5%).

Schlussfolgerung:

Heranwachsende mit JIA werden häufiger mit Depression, Anpassungs- und emotionalen Störungen diagnostiziert als Kontrollen der Allgemeinbevölkerung. Mädchen/junge Frauen sind hiervon stärker betroffen. Ob Heranwachsende mit JIA häufiger psychische Begleiterkrankungen entwickeln oder diese bei ihnen aufgrund der regelmäßigen fachspezifischen Versorgung häufiger als in der Bevölkerung diagnostiziert werden, kann anhand der Daten nicht geschlussfolgert werden.

Quellenangaben:

1 Fair DC, et al. Depression and anxiety in patients with juvenile idiopathic arthritis: current insights and impact on quality of life, a systematic review. Open Access Rheumatol Res Rev 2019;11:237–52.

Offenlegungserklärung:

Die Studie wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des Forschungsnetzwerks TARISMA [01EC1902A] gefördert.

Variable	JIA		Kontrollen	
	Psychische Erkrankung (n=96)	Keine psychische Erkrankung (n=532)	Psychische Erkrankung (n=513)	Keine psychische Erkrankung (n=5,757)
Soziodemographische Daten				
Alter in Jahren, MW (SD)	16.3 (2.6)	16.1 (2.5)	16.5 (2.5)	16.1 (2.5)
Weiblich, N (%)	74 (77.1)	372 (69.9)	414 (80.7)	4046 (70.3)
JIA-Kategorie, N (%)				
RF-positive Polyarthritis	12 (12.5)	85 (16.0)	-	
RF-negative Polyarthritis	24 (25.0)	171 (32.1)	-	-
Systemische JIA	8 (8.3)	59 (11.1)	-	-
Oligoarthritis	19 (19.8)	75 (14.1)	-	-
Psoriasisarthritis	4 (4.2)	17 (3.2)	-	-
Enthesitis-assoziierte Arthritis	13 (13.5)	44 (8.3)	-	-
Unklassifizierte JIA	16 (16.7)	81 (15.2)	-	-
Antirheumatische Therapie, N (%)				-
Biologische DMARDs	62 (64.6)	309 (58.1)	1 (0.2)	
Konventionell-synthetische	45 (46.9)	276 (51.9)	1 (0.2)	6 (0.1)
DMARDs	0 (0)	9 (1.9)	1 (0.2)	1 (0.0)
Zielgerichtete, synthetische	55 (57.3)	239 (44.9)	92 (17.9)	0 (0.0)
DMARDs	36 (37.5)	154 (28.9)	12 (2.3)	712
Nichtsteroidales Antirheumatikum	10 (10.4)	64 (12.0)	12 (2.3)	(12.4)
Systemische Glukokortikoide				111 (1.9)
Glukokortikoid-Monotherapie	5 (5.2)	4 (0.8)	36 (7.0)	110 (1.9)
Psychopharmakologische	2 (2.1)	0 (0)	28 (5.5)	
Therapie, N (%)	0 (0)	0 (0)	4 (0.8)	33 (0.6)
Psycholeptika (N05)	3 (3.1)	4 (0.8)	16 (3.1)	20 (0.3)
Antipsychotika	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	9 (0.2)
Anxiolytika	24 (25.0)	16 (3.0)	140 (27.3)	6 (0.1)
Sedativa	20 (20.8)	5 (0.9)	106 (20.7)	0 (0.0)
Homöopathische Psycholeptika				118 (2.0)
Psychoanaleptika (N06)				40 (0.7)
Antidepressiva				

Tabelle 1: Charakteristika von JIA-Patienten und Kontrollen mit und ohne psychischer Diagnose

Kinderrheumatologie

KI.20

Inflammasom-Aktivierung und Bildung von ASC-Specks bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis

Nico Wittmann[1], Neha Mishra[2], Jana Gramenz[1], Daniela Kuthning[1], Ann-Kathrin Behrendt[1], Lukas Bossaller[2], Almut Meyer-Bahlburg[1]

[1]Universitätsmedizin Greifswald, Abteilung Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Rheumatologie, Greifswald, Deutschland
[2]Universitätsmedizin Greifswald, Innere Medizin A, Sektion Rheumatologie, Greifswald, Deutschland

---

Einleitung:

Die Bildung intrazellulärer Proteinaggregate des Inflammasom-Adaptors ASC ist ein Kennzeichen der Inflammasom-Aktivierung und charakteristisch für die Autoinflammation. Inflammasom-aktivierte Zellen setzen neben ASC-specks auch das proinflammatorische Zytokin IL-1β in den Extrazellulärraum frei. Die autoinflammatorische Aktivität wurde bei der systemischen JIA nachgewiesen, es gibt jedoch nur wenige Daten über die Rolle von Inflammasomen bei anderen JIA-Subtypen. Wir untersuchten daher, ob ASC^+ Monozyten im peripheren Blut der oligo- und poly-artikulären JIA Patienten vorhanden sind.

Methoden:

Peripheres Blut von JIA-Patienten (n = 46) wurde mittels Durchflusszytometrie und Immunfluoreszenz auf die Bildung von ASC-Specks, einem Schlüsselschritt bei der Inflammasom-Aktivierung, untersucht. Der Gehalt an freien ASC und proinflammatorischen Zytokinen wurde mittels ELISA und Multiplex-Assay bestimmt.

Ergebnisse:

Oligo-artikuläre JIA-Patienten wiesen im Vergleich zu poly-artikulären JIA-Patienten einen signifikant höheren Anteil an ASC-$speck^+$-Monozyten auf. Die Bestimmung von freiem ASC im Serum allein ist nicht ausreichend, um die Inflammasom-Aktivität zu beurteilen und korreliert nicht mit ASC $speck^+$ Monozyten. Im Vergleich zur Kontrollkohorte waren mehrere Zytokine in Proben von JIA-Patienten signifikant erhöht. Serum von JIA Patienten, welches antinukleäre Antikörper enthält und mit ASC-Specks inkubiert wurde, verstärkt *in vitro* eine sekundäre Entzündungsreaktion durch IL-1β-Produktion in Makrophagen.

Schlussfolgerung:

Erstmalig konnten wir bei oligo- und poly-artikulären JIA-Patienten *ex vivo* eine Inflammasom-Aktivierung durch die Bildung von ASC-Specks in Monozyten im peripheren Blut nachweisen. Die Inflammasom-Aktivierung war insbesondere bei oligo- im Vergleich zu poly-artikulären JIA-Patienten signifikant erhöht. Diese Daten deuten darauf hin, dass die Autoinflammation in der Pathogenese der oligo-artikulären JIA einen größeren Einfluss haben könnte als bisher vermutet.

Kinderrheumatologie

KI.21

Körperliche Aktivität, Bewegungsumwelt und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei juveniler idiopathischer Arthritis (JIA): Ergebnisse aus ActiMON

Florian Milatz[1], Tilmann Kallinich[2 3], Ralf Trauzeddel[4], Daniel Windschall[5], Sandra Hansmann[6], Nadja Baumeister[7], Johannes-Peter Haas[8], Moritz Klaas[9], Hermann Josef Girschick[9], Joachim Peitz-Kornbrust[10], Kirsten Minden[1 11]

[1]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Deutschland
[2]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Systemrheumatologie, Berlin, Deutschland
[3]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Sp. Pulmonologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Deutschland
[4]Helios Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland
[5]St. Josef-Stift Sendenhorst, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, Deutschland
[6]Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen, Deutschland
[7]Technische Universität München, Professur für Biomechanik im Sport, München, Deutschland
[8]Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Zentrum für Schmerztherapie junger Menschen, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland
[9]Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland
[10]Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin, Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Sankt Augustin, Deutschland
[11]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

Körperliche Aktivitäten (KA) können sich abhängig von Belastungskomponenten (z.B. Häufigkeit, Umfang, Intensität) und situativen Umweltfaktoren positiv auf das biopsychosoziale Wohlbefinden chronisch Kranker auswirken. Aufgrund mangelnder valider Messwerte zum Bewegungsverhalten Heranwachsender mit JIA sollte dieses alltagsnah unter Einbezug der Bewegungsumwelt sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst und bewertet werden.

Methoden:

Im Zeitraum Juni 2021 bis Dezember 2022 wurden im Rahmen der ActiMON-Studie an sieben pädiatrisch-rheumatologischen Zentren 12- bis 18-Jährige mit JIA rekrutiert. Die objektive (direkte) Messung erfolgte mittels Beschleunigungssensor (ActiGraph wGT3X-BT) an sieben konsekutiven Tagen während der Wachzeiten. Selbstberichtete Angaben basierten unter Verwendung des Aktivitätsfragebogens MoMo-AFB u.a. auf Fragen zur Häufigkeit von KA und Bewegungsumwelt.

Verknüpft wurden diese mit klinischen Daten aus der Kinder-Kerndokumentation (Kinder-KD) und Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PedsQL™ 4.0).

Ergebnisse:

Daten von 94 Heranwachsenden (mittleres Alter 14,8 ± 2,1 Jahre, weiblich 63%, mittlere Krankheitsdauer 7,3 ± 4,5 Jahre, Oligoarthritis 42%, cJADAS-10 1,8 ± 2,2) wurden analysiert. Das von der WHO empfohlene Mindestmaß an körperlicher Aktivität von durchschnittlich 60 Minuten moderater bis anstrengender Intensität (MVPA) am Tag erfüllten 31,8%. Etwa 85% der Tragezeit wurden als sitzendes Verhalten (SV) identifiziert, gefolgt von KA in leichter (8%), anstrengender (4%) und moderater (3%) Intensität. Während sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigten, verbrachten Frühadoleszente vergleichsweise mehr Zeit im leichten Intensitätsbereich als Spätadoleszente ($p<.0001$). Für den zeitlichen Umfang in SV zeigte sich zudem ein Zusammenhang zum BMI ($p=0.042$). Die Häufigkeit von KA korrelierte im Gegensatz zum Umfang und der Intensität mit dem PedsQL Summenscore ($r = 0,46$, $p<.0001$). Die Bewegungsumwelt wurde insgesamt als angenehm und sicher eingestuft (10 Items, NRS 0-4: 3,1). Ein hohes Verkehrsaufkommen korrelierte negativ mit dem Umfang der verbrachten Zeit in MVPA ($r = -0,32$, $p=0.032$). Das Vorhandensein sicherer Geh-/Fußwege ($r = 0,38$, $p=0.005$) sowie angenehme Voraussetzungen zum Radfahren ($r = 0.37$, $p=0.006$) korrelierten mit der sozialen Subskala des PedsQL.

Schlussfolgerung:

Zwischenergebnisse deuten darauf hin, dass der überwiegende Teil Jugendlicher mit JIA das empfohlene Umfangs- und Intensitätsmaß körperlicher Aktivität verfehlt. Eine als angenehm und sicher befundene Bewegungsumwelt kann einen bewegungsfördernden Beitrag leisten und zur Steigerung des Wohlbefindens Betroffener beitragen.

Offenlegungserklärung:

ActiMON wird im Rahmen des Forschungsverbundes TARISMA durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert (FKZ: 01EC1902F).

KI.22

Prävalenz und Korrelate von Angst- und Depressionssymptomen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA): Ergebnisse aus COACH

Florian Milatz[1], Martina Niewerth[1], Jana Tomuscheit[1], Claudia Sengler[1], Nadine Grösch[1], Jens Klotsche[1 2], Daniel Windschall[3], Tilmann Kallinich[4 5], Frank Dressler[6], Ralf Trauzeddel[7], Reinhard W. Holl[8], Ivan Foeldvari[9], Normi Brück[10], Svenja Temming[4], Anton Hospach[11], Petra Warschburger[12], Rainer Berendes[13], Jasmin Kümmerle-Deschner[14], Frank Weller-Heinemann[15], Johannes-Peter Haas[16], Annabel S. Müller-Stierlin[17], Agnes Mutter[18], Thomas Meissner[19], Harald Baumeister[18], Kirsten Minden[1 20]

[1]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Deutschland
[2]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Berlin, Deutschland
[3]St. Josef-Stift Sendenhorst, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, Deutschland
[4]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Sp. Pulmonologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Deutschland
[5]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Systemrheumatologie, Berlin, Deutschland
[6]Medizinische Hochschule Hannover, Kinderrheumatologische Ambulanz, Hannover
[7]Helios Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin
[8]Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, Ulm, Deutschland
[9]Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Kinder- und Jugendrheumatologe, Hamburg, Deutschland
[10]Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, Deutschland
[11]Olgahospital Stuttgart, Pädiatrie 2 – Allgemeine und spezielle Pädiatrie, Stuttgart, Deutschland
[12]Universität Potsdam, Beratungspsychologie, Potsdam, Deutschland
[13]Kinderkrankenhaus St. Marien, Kinderrheumatologie, Landshut, Deutschland
[14]Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Tübingen, Deutschland
[15]Klinikum Bremen-Mitte, Prof-Hess-Kinderklinik, Bremen, Deutschland
[16]Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Zentrum für Schmerztherapie junger Menschen, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland
[17]Universität Ulm, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II, Ulm, Deutschland
[18]Institut für Psychologie und Pädagogik, Klinische Psychologie und Psychotherapie, Ulm, Deutschland
[19]Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Düsseldorf, Deutschland
[20]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Deutschland

Einleitung:

Chronische Erkrankungen können für Jugendliche und junge Erwachsene ein hohes Risiko für internalisierende Symptome bergen und das Outcome der Grunderkrankung, z.B. infolge geringerer Therapieadhärenz, beeinträchtigen. Primäre Ziele der Untersuchung waren, die Prävalenz von Angst- und Depressionssymptomen bei Heranwachsenden mit JIA zu schätzen und Korrelate zu identifizieren.

Methoden:

Im Rahmen des Verbundprojekts COACH wurde in der Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher (Kinder-KD) ein Screening auf mentale Gesundheit implementiert. Depressions- und Angstsymptome wurden bei Heranwachsenden mit JIA im Alter ab 12 Jahren prospektiv mittels Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9, Score 0-27) und Generalized Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7, Score 0-21) erfasst. Werte ≥7 in einem der beiden Instrumente galten als auffällig. Um mögliche saisonale und pandemiebedingte Einflüsse im Screeningzeitraum 2019-2022 zu berücksichtigen, erfolgte die Identifikation von Korrelaten unter Berücksichtigung des Erhebungsdatums (adjustierte Odds Ratios [aORs]).

Ergebnisse:

Daten von 1.150 Heranwachsenden mit JIA (mittleres Alter 15,6 ± 2,2 Jahre; mittlere Krankheitsdauer 7,2 ± 4,9 Jahre, 69% weiblich, 43% Oligoarthritis, 26% Polyarthritis) aus 48 kinderrheumatologischen Einrichtungen konnten analysiert werden. Insgesamt wiesen 33% (n=316) ein auffälliges Screening auf, von denen 30% (n=96) von Suizid- oder Selbstverletzungsgedanken berichteten (knapp 12% aller Screening-Teilnehmenden). Jeder dritte auffällig Gescreente befand sich in psychotherapeutischer (25,9%) und/oder psychopharmakologischer (13,6%) Behandlung.
Jugendliche mit auffälligem Screeningergebnis waren älter (15,8 vs. 15,2 Jahre; p<.0001), häufiger weiblichen Geschlechts (81% vs. 64%; p<.0001) und übergewichtig (25% vs. 17%; p=0,006). Sie hatten eine höhere Krankheitsaktivität (Arzturteil anhand NRS 0-10; 1,7 vs. 1,2; p<.0001), mehr Funktionseinschränkungen (CHAQ; 0,44 vs. 0,14; <,0001) und schätzten ihren Gesundheitszustand schlechter ein (NRS 0-10; 3,5 vs. 1,8; p<,0001) als unauffällig Gescreente. Die aORs waren höher bei Patientinnen (aOR 2,33 [KI 1,53-3,56]; p<.0001), bei Älteren (aOR 1,09 [KI 1,01-1,18]; p=0,026), bei funktionell stärker Eingeschränkten (aOR 3,36 [KI 1,98-5,72]; p<,0001) sowie bei Heranwachsenden mit schlechterem subjektiven Gesundheitszustand (aOR 1,17 [CI 1,07-1,27]; p<,0001). Regelmäßig Sporttreibende wurden mit geringerer Wahrscheinlichkeit auffällig gescreent (aOR 0,69 [KI 0,49-0,98]; p=0,039).

Schlussfolgerung:

Ein in der ambulanten Routineversorgung durchgeführtes Screening auf mentale Gesundheit zeigt eine hohe Prävalenz von Angst- und Depressionssymptomen bei Heranwachsenden mit JIA sowie eine psychologische Unterversorgung an. Die Notwendigkeit eines Routinescreenings zur Erkennung dieser Problematik und optionalen Unterstützung Betroffener ist deutlich geworden.

Offenlegungserklärung:

Das COACH-Projekt wurde vom BMBF (01GL1740F) und die Kinder-KD bisher von der Deutschen Kinderrheuma-Stiftung, Abbvie, Chugai, GSK, Novartis und Pfizer finanziell unterstützt.

Symptomatik	**Depression (%)** PHQ-9, n=966				**Angst (%)** GAD-7, n=1011			
	Mädchen		Jungen		Mädchen		Jungen	
	Alter ≤15 Jahre	Alter >15 Jahre	Alter ≤15 Jahre	Alter >15 Jahre	Alter ≤15 Jahre	Alter >15 Jahre	Alter ≤15 Jahre	Alter >15 Jahre
Keine/minimale (Score 0-4)	203 (61.9)	168 (48.4)	122 (76.7)	97 (73.5)	213 (62.5)	182 (50.0)	122 (74.8)	105 (73.9)
milde (Score 5-9)	67 (20.4)	102 (29.4)	28 (17.6)	27 (20.5)	89 (26.1)	103 (28.3)	27 (16.6)	26 (18.3)
mittelgradige/schwere (Score ≥10)	58 (17.7)	77 (22.2)	9 (5.6)	8 (6.1)	39 (11.4)	79 (21.7)	14 (8.6)	11 (7.7)

Tabelle 1: Symptomschwere von Depression und Angst nach Geschlecht und Altersgruppe (konventionelle Cut-Off-Werte)

KI.23

Risikowahrnehmung, Stress und Wohlbefinden von Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen während der Corona-Pandemie - Daten aus der multizentrischen KickCOVID-Studie

Claudia Sengler[1], Nadine Grösch[1], Martina Niewerth[1], Julia Göldel[2], Reinhard Holl[3], Daniel Windschall[4], Johannes-Peter Haas[5], Frank Dressler[6], Ralf Trauzeddel[7], Anton Hospach[8], Frank Weller-Heinemann[9], Petra Warschburger[2], Kirsten Minden[1]

[1]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie, Arbeitsgruppe Kinderrheumatologie, Berlin, Deutschland
[2]Universität Potsdam, Psychologie, Beratungspsychologie, Potsdam, Deutschland
[3]Universität Ulm, Zentralinstitut für Biomedizinische Technik, Institut für Epidemiologie, Ulm, Deutschland
[4]St-Josef-Stift, Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, Deutschland
[5]Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland
[6]Medizinische Hochschule Hannover, Kinderklinik, Kinderrheumatologie, Hannover, Deutschland
[7]Helios Klinikum Berlin-Buch, Kinderrheumatologie, Berlin, Deutschland
[8]Olgahospital Stuttgart, Kinderrheumatologie, Stuttgart, Deutschland
[9]Eltern-Kind-Zentrum Prof. Hess, Kinderrheumatologie, Bremen, Deutschland

---

Einleitung:

Die Corona-Pandemie hat Kinder und Jugendliche vor besondere Herausforderungen gestellt. Ziel unserer Studie war es, die psychosoziale Belastung von Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen in einer fortgeschrittenen Phase der Corona-Pandemie zu untersuchen.

Methoden:

Im Rahmen der multizentrischen Beobachtungsstudie KickCOVID[1] als Zusatzmodul zur Kinder-Kerndokumentation (Kinder-KD) wurden Jugendliche ab 12 Jahre und Eltern von Kindern < 12 Jahren mit rheumatischen Erkrankungen gebeten, bei Verlaufskontrollen von Juni 2021 bis Dezember 2021 Fragen zur Wahrnehmung von Gesundheitsrisiko, Stress, Einsamkeit und Wohlbefinden (WHO-5) im Zusammenhang mit der Corona-Pandemie zu beantworten. Die Ergebnisse wurden den von Ärzten und Patienten in der Kinder-KD erhobenen demographischen, klinischen und Outcome-Daten gegenübergestellt.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden Daten von 1.356 Patienten (69 % weiblich) mit JIA, SLE und JDM einbezogen, aufgeteilt in 674 Jugendliche (Gruppe 1) und 682 Patienten < 12 Jahre (Gruppe 2). Das Gesundheitsrisiko einer SARS-CoV2-Infektion (NRS 0-10) wurde in beiden Gruppen als mittelhoch eingeschätzt (Median 4, IQR 2-6 bzw. 5, IQR 3-7), die Stresswahrnehmung (NRS 0-10) als gering bis mäßig angegeben, allerdings mit einer deutlichen Streuung (Median 3, IQR 1-6). Der WHO-5-Score (Range 0-100) war in Gruppe 1 deutlich niedriger (mean 57,4 ± 23; median 60, IQR 40-76) als in Gruppe 2 (mean 73,9±19,1; median 80, IQR 68-84); der Anteil an Patienten mit einem WHO-5-Score < 52, der als Cut-off-Wert für eine depressive Symptomatik gilt, lag in Gruppe 1 bei 36,5% (m: 28,4%, f: 40,4%) und in Gruppe 2 bei 11,5%. Ein signifikant geringerer WHO-5-Score fand sich bei Patienten mit einer aktiven Erkrankung (ärztliche Globalbewertung, NRS > 1), bei Patienten mit mindestens einem aktiven Gelenk (Joint count ≥ 1), sowie bei weiblichen Jugendlichen. Patienten-berichtete Outcomes (allgemeiner Gesundheitszustand NRS > 1, Funktionsfähigkeit CHAQ > 0) waren in beiden Gruppen nicht nur mit einem niedrigeren WHO-5-Score, sondern auch mit einer höheren Wahrnehmung von Gesundheitsrisiken, Stress und Einsamkeit assoziiert.

Schlussfolgerung:

Im 2. Jahr der Corona-Pandemie zeigten in unserer Untersuchung mehr als 1/3 der Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen ein deutlich eingeschränktes Wohlbefinden. Die Wahrnehmung Corona-bedingter Risiken und Stress sowie das allgemeine Wohlbefinden korrelierten mit den von Ärzten und insbesondere mit Patienten-berichteten Outcome-Parametern. Diese sollten regelmäßig – gerade unter veränderten Rahmenbedingungen wie einer Pandemie – erhoben werden, um einen möglichen Unterstützungsbedarf aufzudecken und zielgerichtet Angebote machen zu können.

Quellenangaben:

1 Warschburger P, Kamrath C, Lanzinger S, Sengler C, Wiegand S, Göldel JM, Weihrauch-Blüher S, Holl RW, Minden K. A prospective analysis of the long-term impact of the COVID-19 pandemic on well-being and health care among children with a chronic condition and their families: a study protocol of the KICK-COVID study. BMC Pediatr

Offenlegungserklärung:

Seitens der präsentierenden Autorin bestehen keinerlei Interessenkonflikte.
KickCOVID wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert (Förderungsnummer: HO 3228/2-1; MI 2760/1-1; WA 1143/18-1). Die Kinderkerndokumentation wurde im Jahr 2021 von AbbVie, Chugai, GSK und Novartis finanziert.

Tabelle 1: Assoziation des WHO-5 well-being Index mit Geschlecht, Krankheitsaktivität, Behandlung und patienten-berichtetem Gesundheits- sowie Funktionsstatus bei Jugendlichen und Kindern<12 Jahren mit rheumatischen Erkrankungen

	Jugendliche		p	**Patienten < 12 Jahre (Elternangabe)**		p
	Männlich N=218	**Weiblich** N=456		**Männlich** N=199	**Weiblich** N=483	
WHO-5-Score, mean (SD)	61.2 (21.9)	55.5 (23.2)	0.003	71.2 (22.5)	75.0 (18.4)	0.031
WHO-Score < 52 (13), n (%)	58 (28.4)	170 (40.4)	0.004	30 (16.8)	40 (9.4)	0.009
	PhGA NRS ≤ 1 N=425	**PhGA NRS > 1** N=223		**PhGA NRS ≤ 1** N=450	**PhGA NRS > 1** N=212	
WHO-5-Score, mean (SD)	60.9 (22.0)	49.9 (23.6)	<0.001	76.8 (17.2)	67.9 (21.3)	<0.001
WHO-5-Score < 52 (13), n (%)	121 (30.6)	100 (48.8)	<0.001	31 (7.7)	36 (19.3)	<0.001
	Joint count=0 N=384	**Joint count≥1** N=204		**Joint count=0** N=403	**Joint count≥1** N=229	
WHO-5-Score, mean (SD)	60.1 (22.2)	52.3 (23.5)	<0.001	77.0 (17.1)	68.7 (21.1)	<0.001
WHO-5-Score < 52 (13), n (%)	115 (32.2)	85 (45.5)	0.002	27 (7.5)	37 (18.3)	<0.001
	Kein DMARD N=290	**DMARD** N=366		**Kein DMARD** N=289	**DMARD** N= 364	
WHO-5-Score, mean (SD)	58.3 (22.3)	56.7 (23.7)	0.418	75.3 (19.5)	70.9 (20.8)	0.021
WHO-5-Score < 52 (13), n (%)	95 (35.2)	129 (38.2)	0.449	22 (8.5)	44 (13.6)	0.054
	PGA NRS ≤ 1 N=301	**PGA NRS > 1** N=349		**PGA NRS ≤ 1** N=362	**PGA NRS > 1** N=286	
WHO-5-Score, mean (SD)	66.4 (21.0)	49.7 (21.8)	<0.001	80.2 (15.6)	66.3 (19.7)	<0.001
WHO-5-Score < 52 (13), n (%)	57 (20.4)	161 (49.9)	<0.001	17 (5.2)	46 (18.3)	<0.001
	CHAQ = 0 N=428	**CHAQ > 0** N=229		**CHAQ = 0** N=364	**CHAQ > 0** N=284	
WHO-5-Score, mean (SD)	62.2 (21.7)	48.3 (23.0)	<0.001	79.5 (14.7)	67.0 (21.5)	<0.001
WHO-5-Score < 52 (13), n (%)	111 (27.8)	109 (52.2)	<0.001	10 (3.1)	55 (21.7)	<0.001

PhGA: ärztliche Globalbewertung; NRS: Numerische Rating-Skala; Joint count: Anzahl aktiver Gelenke; DMARD: Disease modifying antirheumatic drug; PGA: Patienteneinschätzung des Gesundheitszustandes; CHAQ: Childhood health assessment questionnaire; WHO-5: World Health Organization Five Well-Being Index

KI.24

Das Cogan Syndrom im Kindesalter - Krankheitsbild und Prognose.

Miriam Scheltdorf[4], Anita Heinkele[1], Ina Kötter[5], Kristina Rücklová[1], Anton Hospach[1], Katrin Gekeler[4], Friederike Blankenburg[1], Assen Koitschev[3], Thekla von Kalle[2]

[1]Klinikum Stuttgart, Pädiatrie 2, Stuttgart, Deutschland
[2]Klinikum Stuttgart, Radiologisches Institut- Kinderradiologie, Stuttgart, Deutschland
[3]Klinikum Stuttgart, Pädiatrische HNO, Stuttgart, Deutschland
[4]Klinikum Stuttgart, Augenklinik, Stuttgart, Deutschland
[5]Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf und Klinikum Bad Bramstedt, Rheumatologie und Immunologie, Hamburg, Deutschland

---

Einleitung:

Das Cogan Syndrom ist eine seltene autoimmune Vaskulitis, die durch die Kombination aus okulärer und audiovestibulärer Inflammation mit progressivem sensorineuralem Hörverlust gekennzeichnet ist. Ziele: 1. Sammeln aller publizierten Fälle inklusive des hier vorgestellten Falles eines Cogan Syndroms im Kindesalter. 2. Zusammenfassen der klinischen Charakteristika, des Krankheitsverlaufs, der Therapie und Prognose.

Methoden:

Suche aller publizierten Cogan Syndrom-Fälle in PubMed mittels der Schlüsselwörter „Cogan Syndrom“ und „pediatric“ oder „children“ oder „childhood“. Einbeziehung des hier vorgestellten Falles in die Kohorte.

Ergebnisse:

Insgesamt wurde über 55 Kinder mit Cogan Syndrom berichtet. Im Median waren die Kinder 12 Jahre alt. Alle Kinder litten unter einer Inflammation der Augen insbesondere eine interstitielle Keratitis oder Uveitis und Entzündungen des Labyrinths und der Cochlea. In 32/55 (58%) Fällen wurde von systemischen Symptomen berichtet, am häufigsten waren mit 45% muskuloskelettale Schmerzen, Myositiden oder Arthritiden. Relativ häufig kam eine neurologische oder Hautbeteiligung vor. Aortitis zeigte sich in 9/55 (16%). Die Mortalität betrug 2/55. Die Therapie bestand in mehr als 80% der Fälle aus systemischen Steroiden, lediglich zwei Patienten wurden mit einem Biologikum behandelt. In 69% der Fälle konnte eine Remission der ophthalmologischen Befunde erreicht werden. Das Hörvermögen besserte sich wesentlich bei nur ca. einem Drittel der Kinder.

Unsere Patientin war 8 Jahre alt und stellte sich mit Uveitis und Hörminderung vor. Im Verlauf entwickelte die Patientin subfebrile Temperaturen, Bauchschmerzen mit Durchfällen, Fatigue und Nasenbluten sowie einen Vertigo. Eine Therapie aus lokalen und systemischen Steroiden sowie Methotrexat wurde eingeleitet. Da sich das Hörvermögen nicht ausreichend besserte, wurde die Therapie um Infliximab ergänzt. Diese führte zur Remission der okulären und systemischen Symptome und zur Normalisierung des Hörvermögens rechts.

Schlussfolgerung:

Die Prognose des Cogan Syndroms im Kindesalter zeigte sich gut bezüglich der okulären und systemischen Beteiligung, jedoch bleibt das Hörvermögen bei zwei Dritteln der Patienten schwer reduziert. Unser Fall zeigt einen guten Therapieerfolg mit Infliximab. Diese Therapie sollte frühzeitig bei Kindern mit Cogan Syndrom erwogen werden.

KI.25

Entwicklung und psychometrische Validierung eines Selbsterhebungs-Instrumentes zur übergreifenden Erfassung von Kompetenzen, ungedeckten Bedarfen und der Zufriedenheit im Transitionsprozess

Henriette Haney[1], Martina Niewerth[1], Jens Klotsche[1], Susanne Schalm[2], Paula Hoff[3], Stefanie Tatsis[4], Ivan Foeldvari[5], Ina Kötter[6], Eva Seipelt[7], Gabi Erbis[8], Sandra Hansmann[9], Christiane Reiser[8 10], Sebastian-Jonas Saur[11], Sebastian Schua[12], Sven Hardt[12], Martina Ratanski[13], Anna Maier[13], Kirsten Minden[1 14]

[1]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Deutschland
[2]Rheumatologie im Zentrum, München, Deutschland
[3]Endokrinologikum, Berlin, Deutschland
[4]Kath. Marienkrankenhaus, Hamburg, Deutschland
[5]Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Deutschland
[6]Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg, Deutschland
[7]Immanuel Krankenhaus , Berlin, Deutschland
[8]Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Tübingen, Deutschland
[9]Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie, Tübingen, Deutschland
[10]LKH Bregenz, Kinder- und Jugendheilkunde, Bregenz, Österreich
[11]Universitätsklinikum Tübingen, Rheumazentrum Indira, Tübingen, Deutschland
[12]St. Josef-Stift, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, , Sendenhorst, Deutschland
[13]St. Josef-Stift, Klinik für Rheumatologie, Sendenhorst, Deutschland
[14]Charité-Universitätsmedizin Berlin,, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, , Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

Jedes Jahr wechseln in Deutschland einige hundert Jugendliche und junge Erwachsene von der pädiatrischen in die internistische Rheumatologie. Dieser Übergang stellt hohe Anforderungen an die Adoleszenten, sodass es einer guten Vorbereitung und Begleitung bedarf. Zur Erhebung von i) Kompetenzen in der Transition, ii) der Inanspruchnahme und Bedürfnisse in der Gesundheitsversorgung und iii) der Zufriedenheit chronisch erkrankter Jugendlicher und junger Erwachsener im Übergang aus der Kinder- in die Erwachsenenrheumatologie wurde der Transitions-KompAZ (Transition – Kompetenz, Angebot, Zufriedenheit) als modulares Instrument entwickelt und in einer prospektiven multizentrischen Studie evaluiert.

Methoden:
In der Entwicklung des Transitions-KompAZ wurden basierend auf vorhandenen Messinstrumenten in Expertenrunden Items formuliert, einem Pretest mit orientierender psychometrischer Analyse unterzogen, modifiziert und von einer rheumatologischen ExpertInnen-Runde konsentiert.
Multizentrisch wurden Jugendliche und junge Erwachsene mit juveniler entzündlich-rheumatischer Erkrankung vor (Gruppe 1) und nach Transfer (Gruppe 2) in die Erwachsenenrheumatologie mit dem Transitions-KompAZ befragt und die psychometrischen Eigenschaften *des* Instrumentes ermittelt. Zur Prüfung der hypothetischen Faktorenstruktur wurde eine konfirmatorische Faktorenanalyse (CFA) durchgeführt und die Modellanpassung mittels Comparative Fit Index (CFI), Tucker-Lewis Index (TLI) und Weighted Root Mean Square Residual (WRMR) bewertet. Zur Bewertung der Validität wurde die Konstruktvalidität der entwickelten Skalen mit zusätzlich erhobenen Standard-Vergleichsinstrumenten wie dem Transitionskompetenz-Fragebogen aus Greifswald und die diskriminante Validität anhand ausgewählter Eigenschaften getestet. Die Zuverlässigkeit wurde mit einer Zweiterhebung und anschließender Analyse mit Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) geprüft.

Ergebnisse:
Insgesamt wurden Daten von 174 jungen RheumatikerInnen (Gruppe 1: n=86 / Gruppe 2: n=88) im Alter zwischen 16 und 25 Jahre (Anteil weiblich: 70%, mittleres Alter 19,4 (2,8) Jahre, Anteil JIA: 76%) aus jeweils 6 pädiatrischen und internistisch-rheumatologischen Einrichtungen ausgewertet. Mit dem Transitions-KompAZ lassen sich 3 Skalen mit jeweils 2 Subskalen bestimmen: 1. Kompetenzen [Wissen, Selbstmanagement], 2. Bedarfe in der Gesundheitsversorgung [Versorgungsangebote; Informationen] und 3. Zufriedenheiten [allgemein; transitionsspezifisch]. Der Fragenbogen wies eine sehr hohe Akzeptanz (fehlende Werte <5%) und gute Modellanpassung (CFI=0,99, TLI=0,99, WRMR=0,86) des Zweifaktoren Modells (Kompetenz, Zufriedenheit) auf. Die internen Konsistenzen (Cronbachs alpha) der einzelnen Skalen lagen bei über 0,8. Die einzelnen Skalen korrelierten moderat bis gut mit den entsprechenden Skalen der Vergleichsinstrumente. Der Fragebogen zeigte eine gute Test-Retest Reliabilität (ICC 0,79), außer im Bereich „allgemeine Zufriedenheit“ (ICC 0,52).

Skala	**Item-anzahl**	**Score range**	**Summenscore Mean (SD)**
Kompetenzen			
Krankheitswissen	6	0-18	13,4 (3,8)
Selbstmanagement	5	0-15	12,8 (2,4)
Insgesamt	11	0-33	25,2 (6,9)
Ungedeckte Bedarfe			
Gesundheitsversorgung	11	0-11	0,7 (1,3)
Informationen	10	0-10	2,5 (2,5)
Insgesamt	18	0-21	3,2 3,0)
Zufriedenheiten			
Allgemeine Versorgung	5	0-20	17,8 (2,8)
Transitionsspezifisch, Gruppe 1	5	0-40	34,5 (4,7)
Transitionsspezifisch, Gruppe 2	6	0-44	36,0 (7,1)
Insgesamt, Gruppe 1	10	0-40	34,5 (4,7)
Insgesamt, Gruppe 2	11	0-44	36,0 (7,1)

Schlussfolgerung:
Der Transitions-KompAZ ist ein modular aufgebautes Instrument mit guten psychometrischen Eigenschaften und kann während des Übergangprozesses im Klinikalltag sowie zur Evaluation von Transitionsangeboten eingesetzt werden. Zur Bewertung seiner prädiktiven Validität bedarf es weiterer longitudinaler Studien.

KI.26

Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Inhibitor-Ersttherapien der Juvenilen idiopathischen Arthritis im Vergleich: eine Datenanalyse aus dem BiKeR-Register

Frank Dressler[3], Nils Onken[5], Markus Hufnagel[4], Maria Fasshauer[8], Gerd Horneff[1], Anton Hospach[9], Jasmin Kümmerle-Deschner[2], Ariane Klein[1], Normi Brück[7], Dirk Föll[6], Sonja Mrusek[10], Angela Zimmer[1]
[1]

[1]Asklepios Kinderklinik, Kinderrheumatologie, St. Augustin, Deutschland
[2]Universitätskinderklinik, Rheumatologisches Zentrum, Tuebingen, Deutschland
[3]Medizinische Hochschule Hannover, Kinderrheumatologie, Hannover, Deutschland
[4]Universitätsklinikum Freiburg, Pediatric Immunology and Rheumatology, Freiburg, Deutschland
[5]Kinder- und Jugendärztliche Gemeinschaftspraxis, Kinderrheumatologie, Lüneburg, Deutschland
[6]Universitätsklinikum Münster, Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Münster, Deutschland
[7]Uniklinikum Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderrheumatologie, Dresden, Deutschland
[8]Städt. Klinikum St. Georg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderrheumatologie, Immunologie, Infektiologie, Leipzig, Deutschland
[9]Olgahospital, Pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Deutschland
[10]Praxis für Kinder- und Jugendrheumatologie, Kinderrheumatologie, Baden Baden, Deutschland

---

Einleitung:

Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Inhibitoren (TNFi) haben einen festen Stellenwert in der Therapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA). Aktuell stehen 3 verschiedene TNFi zur Therapie der JIA zur Wahl. Vergleichende Daten im Kindesalter sind rar. Ziel dieser Analyse ist Parameter zu beschreiben, welche die Wahl des TNFi bedingen.

Methoden:

In dieser fortlaufenden nicht-interventionellen Studie wurden klinische Charakteristika, Effizienz- und Sicherheitsparameter bei TNFi-Ersttherapie mit Etanercept, Adalimumab oder Golimumab anhand des deutschen Biologika-in-der-Kinderrheumatologie Registers (BiKeR) analysiert.

Ergebnisse:

Etanercept ist das am häufigsten primär gewählte Biologikum. Patienten, die primär Adalimumab erhielten, hatten häufiger die Diagnose einer extended Oligoarthritis und häufiger eine Uveitis vor Therapiebeginn, signifikant häufiger antinukleäre Antikörper (ANA) sowie seltener eine Rheumafaktor(RF)-positive Polyarthritis. Golimumab-Patienten hatten signifikant häufiger eine RF-

negative Polyarthritis, erhielten häufiger begleitend Methotrexat (MTX) und seltener Steroide. Ohne Unterschiede waren Alter, Geschlecht, Krankheitsaktivität nach JADAS10 und Krankheitsdauer zu Therapiebeginn (s. Tabelle).
Aufgrund der Unterschiede der Kohorten bei den Basisdaten und in der Beobachtungsdauer erfolgte nur eine deskriptive Darstellung der Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit und kein statistischer Vergleich. In allen 3 Kohorten wurde nach 12 Monaten eine deutliche Verminderung des mittleren JADAS10 erreicht. Mit Etanercept/Adalimumab/Golimumab zeigte sich ein Rückgang des mittleren JADAS10 von 15,4/12,5/14,7 auf 3,8/3,1/5,4. Nach 12 Behandlungsmonaten erreichten 60,4%/69,7% und 65,5% eine JADAS-Remission und 78,2%/84,6% und 86,2% eine minimale Krankheitsaktivität. Meldungen von SAE, schweren Infektionen (SI) und Therapieabbrüchen sind, ebenso wie Effizienzdaten, in der Tabelle dargestellt. SAE und schwere Infektionen waren insgesamt selten und traten in der erwarteten Häufigkeit auf. bemerkenswert ist die höchste Uveitis-Rezidiv-Rate in der Adalimumabkohorte, bei der auch die höchste Rate an Uveitis-Vorerkrankten vorlag. Therapieabbrüche waren mit 61%/58,5% und 58,7% in allen 3 Kohorten vergleichbar, mangelhafte Wirksamkeit war mit 21,1%/20,2%/21,7% der häufigste Abbruchgrund, gefolgt von Remission.

Schlussfolgerung:

Zahlreiche Patietencharakteristika beeinflussen die Auswahl des TNFi zur Behandlung der polyartikulären JIA. Während Etanercept weiterhin das am häufigsten gewählte Erstbiologikum ist, wird Adalimumab bei Vorliegen einer Uveitis bevorzugt. Der Zulassungsbeschränkung entsprechend erfolgt eine Therapie mit Golimumab bei fortgeführter Methotrexattherapie. Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit scheinen vergleichbar.

Tabelle 1

Patientencharakteristika bei Baseline	**Etanercept**	**Adalimumab**	**Golimumab**	**p-value**
Patienten (n)	1776	347	46	n.a.~
RF-negative Polyarthritis *	938(52.8)	181(52.2)	33(71.7)	p<0.0001
RF-positive Polyarthritis	232(13.1)	21(6.1)	6(13.0)	
extended Oligo-JIA*	606(34.1)	145(41.8)	7(15.2)	
ANA-positiv*	1018(57.3)	251(72.3)	21(45.7)	
Uveitis vorbestehend*	126(7.1)	170(49.0)	0	
Begleittherapie Steroide*	635(35.8)	84(24.2)	9(19.6)	
Begleittherapie Methotrexat*	1303(73.4)	266(76.7)	42(91.3)	p=0,012
Geschlecht weiblich*	1377(77.5)	266(76.7)	38(82.6)	n.s.^
Alter bei Therapiestart*	11.4(±4.5)	10.6(±4.3)	10.6(±4.9)	
Alter bei Erkrankungsbeginn*	7.1(±5.0)	6.0(±4.7)	8.0(±4.8)	
JADAS10*	15.4(±7.4)	12.5(±7.1)	14.7(±6.0)	
Krankheitsaktivität zu Monat 12				
Patienten (n)	1102	217(	30(	
Remission nach ACR-Kriterien (%)	38,8	45,6	56,7	
PedACR70 (%)	64,6	54,8	73,3	
PedACR90 (%)	45,7	9,6	53,3	
JADAS10 (Mittelwert ±SD)	3,8±4,9	3,1±4,5	5,4±4,1	
JADAS10 <6,1° (%)	78,2	84,6	86,2	
JADAS10 <2,8° (%)	60,4	69,7	65,5	
Expositionszeit +90 Tage°	4421,53	849,16	75,64	
SAE n/100 Jahre (95% KI)	3,4 (2,9-4,0)	2,9(2,0-4,4)	5,3 (2,0-14,1)	
Schwere Infektionen n/100 Jahre (95% KI)	1,0 (0,8-1,4)	0,6 (0,3-1,4)	4,0 (1,3-12,3)	

* Mittelwert ±SD; °Patientenjahre

Quellenangaben:

1 Klein A, Becker I, Minden K, Hospach A, Schwarz T, Foeldvari I, Huegle B, Borte M, Weller-Heinemann F, Dressler F, Kuemmerle-Deschner J, Oommen PT, Foell D, Trauzeddel R, Rietschel C, Horneff G. Biologic Therapies in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. Comparison of Long-Term Safety Data from the German BIKER Registry. ACR Open Rheumatol. 2020 Jan;2(1):37-47.

2 Trincianti C, Van Dijkhuizen EHP, Alongi A, Mazzoni M, Swart JF, Nikishina I, Lahdenne P, Rutkowska-Sak L, Avcin T, Quartier P, Panaviene V, Uziel Y, Pruunsild C, Vargova V, Vilaiyuk S, Dolezalova P, Ringold S, Garrone M, Ruperto N, Ravelli A, Consolaro A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Definition and Validation of the American College of Rheumatology 2021 Juvenile Arthritis Disease Activity Score Cutoffs for Disease Activity States in Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2021 Nov;73(11):1966-1975. doi: 10.1002/art.41879. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34582120; PMCID: PMC8597164.

Offenlegungserklärung:

Dr. F. Dressler: Abbvie, Novartis und Pfizer, Advisory Boards by Novartis und Mylan; Prof. Dr. D. Völl: Speakers bureau: Novartis, Sobi, Biontech, Werfen, Consultant of: Novartis, Sobi, Boehringer, Grant/research support from: Novartis, Sobi, Boehringer.; Dr. T. Hospach: Consulting fees: Novartis, SOBI; Prof. Dr. G. Horneff: Advisory Speaker: Pfizer, Novartis, Sobi, Consultant MSD, Lilly, Grants Novartis, MSD, Roche

KI.27

Behandlung nach intraartikulärer Coritcosteroid Injektion (IACSI) bei Juveniler Idiopathischer Arthritis (JIA) – Umfrage bei Mitgliedern der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

Johannes-Peter Haas[1], Boris Hügle[1], Sophia Meister[1], Mathias Georgi[1]

[1]Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Zentrum für Schmerztherapie junger Menschen, Garmisch-Partenkirchen , Physiotherapie, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland

---

Einleitung:

Zur Nachbehandlung von intraartikulären Corticosteroidinjektionen (IACSI) an der unteren Extremität bei Patient*innen mit juveniler Idiopathischer Arthritis (JIA) gibt es keine evidenzbasierten Empfehlungen [1]. Der aktuelle Stand zur Nachbehandlung in den verschiedenen kinderrheumatologischen Einrichtungen ist unbekannt. Ziel dieser Umfrage war eine repräsentative Erhebung der gegenwärtigen Nachbehandlung in kinderrheumatologischen Institutionen.

Methoden:

Es wurde ein Onlinefragebogen zum Behandlungsprocedere nach IACSI an der unteren Extremität bei Patient*innen mit JIA entwickelt und via Survey-Monkey 103 Einrichtungen, die in der GKJR mit einem praktizierenden Kinderrheumatologen vermerkt sind zur Verfügung gestellt. Die Fragen wurden von Ärzt*innen und Physiotherapeut*innen gestaltet und bezogen sich auf: Zielgelenk der IACSI, injizierte Medikamente, Form der Sedierung und stationäres oder ambulantes Setting. Des Weiteren wurden Fragen zur physiotherapeutischen Nachbehandlung, Bettruhe und Entlastung, sowie die Beurteilung von Entlastungsempfehlungen anhand verschiedener Parameter gestellt. Die Auswertung der Antworten erfolgte mittels deskriptiver Statistik.

Ergebnisse:

51 Antworten (49 vollständige) aus 49 Zentren (Responserate 48%) wurden ausgewertet. Im Mittel werden 109 (±324) IACSI jährlich pro Einrichtung (Median 30, Min.0, Max.2200) durchgeführt. Folgende Gelenke werden an den Einrichtungen eingespritzt: Knie- (100%), Hüft- (50%), Sprung- (91%), Schulter- (44%), Hand- und Fingergelenke (85%), Ellenbogen (85%). Einspritzungen erfolgen zu 24%(±35) ambulant, 56%(±40) stationär und zu 21%(±30) teilstationär. 11% der Einrichtungen verordnen keine Bettruhe, 37% für den Tag der IACSI, 37% für zusätzlich einen und 15% für weitere 2 Tage. In 61% der Institutionen wird nach einer IACSI generell eine physiotherapeutische Behandlung durchgeführt. Empfehlung bezüglich Vollbelastung, Teilbelastung und Entlastung variieren je nach Gelenk: Hüftgelenk 8%/31%/42%, Kniegelenk 17%/46%/38%, Sprunggelenk 17%/49%/35%. Für

zukünftige Belastungsempfehlungen wurden folgende Parameter bewertet: Schmerz, Schwellung, Überwärmung, Krankheitsaktivität (Ped-ACR), Fehlhaltung, Funktion, Gelenkserguss. 62% der Einrichtungen finden ein evidenzbasiertes Beurteilungssystem zur Belastungsempfehlung wichtig.

Schlussfolgerung:

Wegen der bei Kindern notwendigen Analgosedierung werden IACSI meistens in einem (teil-) stationären Setting durchgeführt. Erfahrung, Empfehlungen und Strategien unterscheiden sich zwischen den Zentren teils deutlich. Erwünscht sind evidenzbasierte Beurteilungskriterien. Auf Basis dieser Daten ist eine Überprüfung der Nachbehandlungsprogramme in einer prospektiven multizentrischen Studie angezeigt.

Wir danken der GKJR, allen teilnehmenden Zentren und dem Verein „Hilfe für das rheumakranke Kind“ für die Unterstützung.

Quellenangaben:

[1] Wallen MM, Gillies D. Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD002824.

Kinderrheumatologie

KI.28

Diagnostik bei Fieber unklarer Genese

Dirk Foell[7], Johannes Wolf[5], Alice Lejeune[2], Beate Heinrich[6], Martina Hagenberg[4], Katarina Bienioschek[1], Tilmann Kallinich[2 3], Gonza Ngoumou[2 3]

[1]Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
[2]Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie, Berlin, Deutschland
[3]Charité Universitätsmedizin Berlin, Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Deutschland
[4]Krankenhaus St Elisabeth & St Barbara, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Halle (Saale), Deutschland
[5]St Vincenz-Krankenhaus Paderborn, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Paderborn, Deutschland
[6]Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS), Düsseldorf, Deutschland
[7]Universitätsklinikum Münster, Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Münster, Deutschland

---

Einleitung:

Fieber unklarer Genese stellt keine eigene Krankheitsentität dar, sondern tritt im Rahmen anderer Erkrankungen auf. Um die Grunderkrankungen zu diagnostizieren wurde eine auf der AWMF-Leitlinie beruhende Handlungsempfehlung veröffentlicht, die eine umfassende Basisdiagnostik sowie das weitere diagnostische Vorgehen bei positiv diagnostischen Hinweisen beinhaltet.[1]
*Ziel der Studie ist es, die Verteilung der zugrundeliegenden Erkrankungen des Fiebers unklarer Genese (FUG) zu erfassen sowie die Effizienz der Basisdiagnostik aus dem Handlungsschema zu evaluieren, um langfristig das diagnostische Vorgehen und die Versorgung der Patient*innen zu verbessern.*

Methoden:

Es wurden prospektiv mithilfe der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) im Zeitraum von Mai 2016 bis Dezember 2018 Fälle eingeschlossen, die folgende Definition erfüllten: (i) rektal gemessene Temperatur ≥38,5 an mindestens 5 von 10 Folgetagen, (ii) trotz Anamnese, klinischer, allgemeiner laborchemischer, infektiologischer und bildgebender Untersuchungen keine Identifikation der Fieberursache und (iii) Ausschluss von Patienten mit primärer oder sekundärer Immundefizienz/-suppression. Wesentliche Symptome, Laborparameter, Untersuchungsergebnisse und Therapiemaßnahmen innerhalb der ersten zehn Krankheitstage wurden in Fragebögen erfasst.

Ergebnisse:

*Von insgesamt 179 gemeldeten Fällen mit der Altersspanne von 0 bis 17 Jahren entsprachen 113 den Einschlusskriterien. Bei 74 der eingeschlossenen Patient*innen (65,5%) konnte eine Fieberursache ergründet werden. Dabei lag bei 26 Patient*innen (23%) eine Infektion als Ursache vor, 31 (27,4%) der Patient*innen litten an einer systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis. Die Gruppe „andere Diagnosen" umfasst 16 (14,2%) Patient*innen, u.a. mit Autoinflammationen und hereditären Fiebersyndromen. Lediglich bei einem Patienten (0,9%) lag eine maligne Grunderkrankung vor. Ausschließlich in 26 Fällen (35,1%) der Vergleichsgruppe „Fälle mit Diagnose" (n =74), war die Verwendung der Basisdiagnostik ausreichend um veritable Hinweise auf die zugrundeliegende Erkrankung zu erlangen. In 43 Fällen (58,1%) waren erweiterte diagnostische Maßnahmen notwendig..*

Schlussfolgerung:

*Um möglichst gezielt die zugrundeliegenden Erkrankungen des FUGs zu diagnostizieren, ist es von großer Relevanz, die in der Handlungsempfehlung aufgeführten diagnostischen Schritte zu evaluieren. Die Ergebnisse werden in die Überarbeitungen der Leitlinie einfließen und im klinischen Alltag mit den Patient*innen Anwendung finden können.*

Quellenangaben:

1 Kallinich T, Lainka E, Berner R, Niehues T, Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) (2013) Fieber unklarer Genese. AMWF-Leitlinienregisternummer 027/053. AWMF, Düsseldorf. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-053l_S1_Fieber_unklarer_Ursache_2013-01.pdf

Offenlegungserklärung:

Die Studie wurde durch die Firma Novartis unterstützt.

Kinderrheumatologie

KI.29

Videobasierte, markerlose 2D-Ganganalyse basierend auf Transferlernen mit tiefen neuronalen Netzen – Erste Daten

Andrea Bevot[3], Sandra Hansmann[3], Aseem Behl[1], Mareen Kraft[2], Dominik Papies[1 4]

[1]Universität Tübingen, Wirtschafts- und Sozialwissenschaftliche Fakultät, Tübingen, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Tübingen - Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Kinderheilkunde I - Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie und Onkologie, Tübingen, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Tübingen - Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Kinderheilkunde III - Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie, Tübingen, Deutschland
[4]Universität Tübingen, Machine Learning Cluster of Excellence, EXC number 2064/1 – Project number 390727645, Tübingen, Deutschland

---

Einleitung:

Die empirische Evidenz über sekundäre Langzeitfolgen der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) bezüglich funktioneller Beeinträchtigungen und Gangveränderungen ist gering. Markerbasierte, instrumentelle 3D-Ganganalysen (IGA) zeigen Veränderungen im Gangbild mit verringertem Bewegungsumfang an Hüfte, Knie und Sprunggelenk und vermehrter Flexion (1-3). Die IGA ist aufwändig, erfordert umfangreiche Ausrüstung, speziell eingerichtete Untersuchungsräume, und wird daher selten eingesetzt.
Dies ist die erste Studie zur Untersuchung von Veränderungen des Gangbildes bei JIA mit einer videobasierten, markerlosen 2D-Ganganalyse auf Basis von Transferlernen mit tiefen neuronalen Netzen.

Methoden:

Zunächst wurde ein auf Mask R-CNN (4) basierender Detektor verwendet, um für jedes aus den Videos extrahierte Bild der sagittalen Ebene eine Bounding Box um den menschlichen Körper zu erstellen. Im nächsten Schritt wurde ein TCFormer-Modell (5) eingesetzt, um die Position vordefinierter anatomischer Landmarken für den im vorherigen Schritt erkannten menschlichen Körper zu identifizieren. TCFormer ist ein modernes tiefes neuronales Netzwerk, das darauf trainiert ist, die Wahrscheinlichkeit vorherzusagen, dass sich eine anatomische Landmarke an einem gegebenen Pixel innerhalb der erkannten Bounding Box befindet. Auf Grundlage der erkannten Positionen und der dadurch definierten Segmentausrichtung wurde ein einfaches kinematisches Modell verwendet, um die Gelenkwinkel im Zeitverlauf zu bestimmen.
Gangvideos von Kindern und Jugendlichen wurden in der Sagittalebene mit einer AXIS-P1375-Netzwerkkamera (1920 x1080 Pixel, 50 Frames/Sekunde) gefilmt. Es erfolgte eine automatisierte Schätzung der Marker und Gelenkwinkel von vorher ungesehenen Videos.

Ergebnisse:

Videos, unmarkiert, von 19 Kindern und Jugendlichen (10 mit JIA, mittleres Alter 11,6 Jahre (Bereich 7,5 – 16,1; 10% systemische, 50% polyartikuläre, 40% oligoartikuläre JIA); 9 Gesunde, 10,7 Jahre (2,8 – 17,3)) wurden bisher ausgewertet. Dabei zeigte sich eine verminderte Gelenkbeweglichkeit im Hüftgelenk, eine vermehrte Knieflexion in der späten Standphase und eine vermehrte Plantarflexion im Sprunggelenk am Ende der Standphase, vergleichbar mit Daten zur IGA aus der Literatur (1-3).

Schlussfolgerung:

Die von uns verwendete Methode ist einfach, die Videos lassen sich mit handelsüblichen Geräten ohne Vorbereitung aufzeichnen, und durch die Darstellung der einzelnen Marker bleibt die Berechnung der Gelenkwinkel nachvollziehbar.
Unser Ansatz einer markerlosen, robusten, kostengünstigen und anpassungsfähigen Ganganalyse-Methode für Kinder und Jugendliche kann dazu beitragen, Bewegungsveränderungen besser zu verstehen, unser Wissen über funktionelle Ganganomalien bei JIA zu erweitern und das Outcome zu verbessern.

Quellenangaben:

1 Vincent HK, Sharififar S, Abdelmalik B, Lentini L, Chen C, Woolnough LU. Gait parameters, functional performance and physical activity in active and inactive Juvenile Idiopathic Arthritis. Gait Posture. 2022 Oct;98:226-232.
2 Kuntze G, Nesbitt C, Nettel-Aguirre A, Esau S, Scholz R, Brooks J, et al. Gait adaptations in youth with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72(7):917-24.
3 Hartmann M, Kreuzpointner F, Haefner R, Michels H, Schwirtz A, Haas JP. Effects of juvenile idiopathic arthritis on kinematics and kinetics of the lower extremities call for consequences in physical activities recommendations. Int J Pediatr. 2010;2010:835984.
4 He K, Gkioxari G, Dollar P, Girshick R. Mask R-CNN. Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV). 2017: 2961-2969.
5 Zeng, Wang, Sheng Jin, Wentao Liu, Chenian, Ping Luo, Wanli Ouyang, and Xiaogang Wang. Not All Tokens Are Equal: Human-Centric Visual Analysis via Token Clustering Transformer. Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. 2022: 11101–11.

Offenlegungserklärung:

S. Hansmann: TÜFF Habilitandinnen Förderung der Medizinische Fakultät der Universität Tübingen (2620-0-0).
Projektförderung durch die Stiftung-Wolfgang-Schulze, verwaltet von der Deutschen Rheuma-Liga Berlin e.V.
Die Autorinnen und Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Kinderrheumatologie

KI.30

Assoziation von chronischer nicht-bakterieller Osteomyelitis (CNO) und Takayasu-Arteriitis (TA) – Zwei Fallberichte

Bernd Opgen-Rhein[3], Tilmann Kallinich[1 2 4], Mareike Lieber[1 2], Elisabeth Rolfes[1 2], Anne Sae Lim von Stuckrad[1 2]

[1]Charité Universitätsmedizin Berlin, SPZ Kinderrheumatologie, Berlin, Deutschland
[2]Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Deutschland
[3]Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Kardiologie, Berlin, Deutschland
[4]Deutsches Rheumaforschungszentrum, Berlin, Deutschland

Einleitung:

Die Takayasu-Arteriitis (TA) ist eine systemische Vaskulitis der großen Gefäße, die v.a. die Aorta und die ihre Abgänge, seltener die Pulmonalarterien und die Koronarien betrifft.
Die chronische nichtbakterielle Osteomyelitis (CNO) ist eine Autoinflammationserkrankung des Knochens, die sich meist in den langen Röhrenknochen, der Wirbelsäule, dem Becken und dem Schultergürtel manifestiert.
Beide Erkrankungen sind selten. Bei der TA sind Inzidenzen von 0,4 pro 1 Million Kinder beschrieben (1), bei der CNO sind es 4 pro 1 Million (2).

Fallvorstellungen:

Fall 1: Im Alter von 17 Jahren wurde zunächst bei einer Osteomyelitis des Sternums sowie einer Synovialitis des Sternoclavikulargelenks eine CNO diagnostiziert. Knapp 3 Monate später stellte sie sich vor mit intermittierendem Fieber, Schmerzen im Bereich der Halsstränge (Carotidynie) sowie einer CRP-Erhöhung. Sonographisch zeigte sich eine langstreckige Stenose der A. carotis communis bds, MR tomographisch eine Verdickung und ein Enhancement der Aorta abdominalis, so dass die Diagnose einer TA gestellt wurde. Unter Steroiden und Methotrexat sowie rasch auch Tocilizumab besserten sich die Beschwerden, die Entzündungszeichen normalisierten sich und die Patientin wurde in gutem Allgemeinzustand in die Erwachsenenrheumatologie übergeben.
Fall 2: Im Alter von 15 Jahren kam es zur Erstmanifestation einer CNO im linken Schlüsselbein. 2 Jahre später präsentierte sie sich mit Husten mit Auswurf, es fiel ein neues Herzgeräusch auf. Zu diesem Zeitpunkt wurde eine hypoplastische linke Pulmonalarterie sowie eine Einengung der rechten Pulmonalarterie diagnostiziert. Nach mehrfacher interventioneller Weitung kam es jeweils zu kurzfristiger und insgesamt unzureichender Besserung mit Ausbildung einer progredienten pulmonal-arteriellen Hypertonie, so dass weitere 2 ½ Jahre später mittels CT-Angiographie und PET-MRT die Diagnose einer Takayasu-Arteriitis gestellt wurde. Die Patientin erhielt einen

Methyplprednisolonstoß und wurde auf Tocilizumab sowie Methotrexat eingestellt, der weitere Verlauf bleibt abzuwarten.

Diskussion:

Eine Ko-Existenz von CNO und Takayasu-Arteriitis wurde in einigen Fällen in der Literatur beschrieben (3-11). 4 dieser 10 Fälle sind Kinder. In der Mehrzahl der Fälle trat die CNO zuerst auf (70%, n=7), wie auch bei unseren Patientinnen. Bei 2 Fällen wurde die CNO zeitgleich mit der TA diagnostiziert und bei einem Fall trat die TA zuerst auf.

Schlussfolgerung:

Es scheint eine Assoziation der chronischen nicht-bakteriellen Osteomyelitis und der Takayasu-Arteriitis zu geben.

Quellenangaben:

1) Mossberg M, Segelmark M, Kahn R, Englund M, Mohammad AJ. Epidemiology of primary systemic vasculitis in children: a population-based study from southern Sweden. Scand J Rheumatol. 2018 Jul;47(4):295-302. doi: 10.1080/03009742.2017.1412497. Epub 2018 Feb 7. Erratum in: Scand J Rheumatol. 2018 Jul;47(4):344. PMID: 29409373.
2) Jansson AF, Grote V; ESPED Study Group. Nonbacterial osteitis in children: data of a German Incidence Surveillance Study. Acta Paediatr. 2011 Aug;100(8):1150-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02205.x. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21352353.
3) Ru C, Qian T, Liu X, Wang C, Li W, Hou X, Li C. SAPHO syndrome with Takayasu arteritis successfully treated with tofacitinib. Int J Rheum Dis. 2023 Feb 22. doi: 10.1111/1756-185X.14628. Epub ahead of print. PMID: 36814398.
4) Shirai T, Hanaoka R, Goto Y, Kojima I, Ishii Y, Hoshi Y, Fujita Y, Shirota Y, Fujii H, Ishii T, Harigae H. Takayasu Arteritis Coexisting with Sclerosing Osteomyelitis. Intern Med. 2018 Jul 1;57(13):1929-1934. doi: 10.2169/internalmedicine.0329-17. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29434141; PMCID: PMC6064701.
5) Dagan O, Barak Y, Metzker A. Pyoderma gangrenosum and sterile multifocal osteomyelitis preceding the appearance of Takayasu arteritis. Pediatr Dermatol. 1995 Mar;12(1):39-42. doi: 10.1111/j.1525-1470.1995.tb00122.x. PMID: 7792218.
6) De Guerra VC, Hashmi H, Kramer B, Balluz R, Son MB, Stein D, Lieberman A, Zahra M, Abdul-Aziz R. A Case Report of Takayasu's Arteritis and Ulcerative Colitis in a Pediatric Patient with Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis Successfully Treated with Infliximab: Diagnostic Clues in Disease Associations and Immune Dysregulation. Case Rep Rheumatol. 2019 Jun 11;2019:8157969. doi: 10.1155/2019/8157969. PMID: 31285932; PMCID: PMC6594285.
7) Vettiyil G, Punnen A, Kumar S. An Unusual Association of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis, Pyoderma Gangrenosum, and Takayasu Arteritis. J Rheumatol. 2017 Jan;44(1):127-128. doi: 10.3899/jrheum.160491. PMID: 28042129.
8) McConachie NS, Morley KD, Jones MC. Case report: periosteal new bone formation in Takayasu arteritis. Clin Radiol. 1995 Aug;50(8):578-80. doi: 10.1016/s0009-9260(05)83199-x. PMID: 7656531.
9) Kim JE, Kolh EM, Kim DK. Takayasu's arteritis presenting with focal periostitis affecting two limbs. Int J Cardiol. 1998 Dec 31;67(3):267-70. doi: 10.1016/s0167-5273(98)00327-1. PMID: 9894711.

10) Job-Deslandre C, Krebs S, Kahan A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: five-year outcomes in 14 pediatric cases. Joint Bone Spine. 2001;68(3):245-251. doi:10.1016/s1297-319x(01)00276-7
11) Hoshino A, Sawada T, Matsuda M, Miyagawa S, Nakamura T, Matsubara H. A case of Takayasu's arteritis and aortic regurgitation, which presented much difficulty in the diagnosing process because of complicated osteomyelitis and non-typical manifestations. J Cardiol. 2009;54(1):148-152. doi:10.1016/j.jjcc.2008.10.007

Kinderrheumatologie

KI.31

Leukozytoklastische Vaskulitis - Erythema Elevatum Diutinum : klinische Manifestationen bei einer 9jährigen Patientin.

Prasad Thomas Oommen[1], Stavrieta Soura[1], Stephan Meller[2], Julia Reifenberger[2]

[1]Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Kinder-Onkologie, Hämatologie und klinische Immunologie, Bereich Pädiatrische Rheumatologie, Düsseldorf, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Dermatologie, Düsseldorf, Deutschland

---

Einleitung:

Das Erythema elevatum diutinum ist eine seltene, chronische Dermatose, die zum Spektrum der kutanen leukozytoklastischen Vaskulitiden gehört und durch rotbraune Papeln, Plaques und Knötchen gekennzeichnet ist. Prädilektionsstellen sind Streckseiten der oberen oder unteren Extremitäten. Klinisch können die Läsionen inapparent sein, sind aber häufiger mit Schmerzen oder einem brennenden Gefühl assoziiert. Weitere Symptomen können Arthralgien oder Fieber sein. Wir berichten von einer 9-jährigen Patientin, bei der rezidivierende Episoden mit unklaren Hautläsionen, Knötchen und Arthralgien über 3 Jahre bestanden.

Methoden:

Die Beobachtung erfolgte über 9 Monate und beinhaltet die Dokumentation des klinischen Verlaufs anhand klinisch- anamnestischer Daten, radiologischer Befunde sowie laborchemischer Aktivitätsparameter.

Ergebnisse:

Ein 9-jähriges Mädchen wurde wegen wiederkehrender Episoden mit Arthralgien, subkutanen Noduli und urtikariellem Exanthem, die seit über drei Jahren bestanden und innerhalb weniger Tage abheilten, in der rheumatologisch-dermatologischen Sprechstunde vorgestellt. Klinisch zeigten sich mehrere erythematöse Plaques und Knötchen, die überwiegend über die Extremitäten verteilt waren. Eine Hautbiopsie zeigte ein perivaskuläres, teils periadnexielles entzündliches Infiltrat aus Lymphozyten und Histiozyten, sowie neutrophilen Granulozyten, das als Erythema Elevatum Diutinum (EED) klassifiziert wurde. Laborchemisch fiel eine anhaltende, wiederholte Erhöhung der Calgranuline (S100) auf, als Marker der Aktivierung des angeborenen Immunsystems, auf. Therapeutisch wurde auf Basis der zum EED vorliegenden Literatur ein Therapieversuch mit Dapson begonnen. Bereits nach 2 Wochen kam es zu einer deutlichen Besserung der Beschwerden und einer erstmaligen Symptomfreiheit.

Schlussfolgerung:

Das EED ist eine seltene leukozytoklastische Vaskulitis der mittleren und oberen Dermis. Die Behandlung ist herausfordernd, da die Störung einem chronischen und wiederkehrenden Verlauf folgt. Obwohl die Läsionen in der Regel asymptomatisch sind, sind sie entstellend, und eine Behandlung ist erforderlich. Die Ätiologie der EED ist unbekannt. Es wird angenommen, dass zirkulierende Immunkomplexe mit wiederholter Ablagerung, assoziierter Entzündung und teilweiser Heilung die zugrundeliegende Pathogenese darstellen. Die Ablagerung von Immunkomplexen führt zur Aktivierung von Komplement und zur neutrophilen Infiltration. Dies führt zu Fibrinablagerungen in und um kleine Hautgefäße. Dapson, ein Sulfonamid-Antibiotikum, das die neutrophile Chemotaxis und Funktion beeinträchtigt, ist wirksam, wenngleich Rezidive nach Absetzen beschrieben sind. Da das EED mit Autoimmunerkrankungen, hämatologischen Erkrankungen oder Infektionen einhergehen kann, ist die Berücksichtigung der klinischen Assoziationen für bei Diagnose und Behandlung der Krankheit bedeutsam.

KI.32

Therapie und Verlauf des pädiatrischen Antiphopholipid Syndroms (pAPS) bei 7 Kindern

Anne Sae Lim von Stuckrad[1 4], Mareike Lieber[1 4], Niklas Kuhl[1], Tilmann Kallinich[1 2 3 4], Elisabeth Rolfes[1 4], Julian Haas[1]

[1]Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Kinderrheumatologie, Berlin, Deutschland
[2]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, ein Institut der Leibniz Gemeinschaft, Berlin, Deutschland
[3]Berliner Institut für Gesundheitsforschung in der Charité – Universitätsmedizin Berlin , Berlin, Deutschland
[4]Charité Universitätsmedizin Berlin, Sozialpädiatrisches Zentrum, Kinderrheumatologie, Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

Das pädiatrische Antiphopholipid-Syndrom ist eine thromboinflammatorische Erkrankung, die durch das Vorhandensein von zirkulierenden Antiphopholipid-Antikörper gekennzeichnet ist und zu thrombotischen Ereignissen oder Schwangerschaftsmorbidität führt. Die Datenlage für die Therapie des schweren APS im Kindesalter ist unzureichend. Ziel dieser Studie ist es anhand konsekutiver Fälle die Merkmale von Kindern mit APS und die sich daraus entwickelnden therapeutischen Optionen besser zu verstehen.

Methoden:

Diese retrospektive Einzelzentrumsstudie umfasst eine Kohorte von 7 pädiatrischen Patienten mit primären (2) und sekundären (5) APS. In Form einer Fallserie wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 5 Jahren (im Mittel 1,5-8) die Medikation, Rezidivrate und die Höhe der Antiphopholipid-Antikörper dokumentiert.

Ergebnisse:

Von insgesamt sieben Patienten erfüllten zwei Patienten (29%) die Kriterien für ein primäres-, fünf Patienten (71%) für ein sekundäres- und drei Patienten (43%) für ein katastrophales-APS. Bei allen Patienten wurden thrombotische Ereignisse nachgewiesen. Hierbei waren folgende Organsysteme betroffen: ZNS 86%, Milz, Niere und Herz jeweils 14%. Zu den nicht kriterialen Manifestationen zählten sonstige kardiologische Manifestationen wie eine Endokarditis (71%), eine Myokarditis (29%), eine Mitralklappeninsuffizienz und –vegetation zu je 57% und in einem Fall ein Perikarderguss (14%)

sowie eine Aorteninsuffizienz (14%). 29% wiesen motorische Auffälligkeiten in Form von Hyperkinesien auf.
Zur Induktionstherapie wurden folgende Medikamente und Interventionen eingesetzt: Steroide (100%), Heparin (100%), Plasmapherese (71%), Immunglobuline (43%), Rituximab (43%) und Cyclophosphamid (43%). In der Folge wurden unterschiedliche Formen der remissionserhaltenden Therapie eingesetzt.
Eine Patientin wies eine TIA ohne hirnorganisches Korrelat auf. Keiner der Patienten zeigte ein histologisches oder radiologisches Rezidiv.

Schlussfolgerung:

Diese Fallserie pädiatrischer APS-Patienten liefert Informationen über die Krankheitsphänotypen, die bei Kindern mit APS auftreten können. Die hohe Prävalenz nicht-kriterialer klinischer Manifestationen unterstreicht die Notwendigkeit, diese Merkmale bei der Entwicklung pädiatrischer Klassifizierungskriterien und bei der Berücksichtigung dieser relativ seltenen Diagnose mit hoher Morbidität, in der pädiatrischen Praxis zu berücksichtigen.
Unter den beschriebenen induktions- und remissionserhaltenden Therapien kam es während der Nachverfolgungen zu keinem bildmorphologischen bzw. histologischen Rezidiv.

Offenlegungserklärung:

nicht vorliegend

Kinderrheumatologie

KI.33

Die p.Thr276Lysf*2 -Mutation in LACC1 ist mit monogenen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis assoziiert

Tilmann Kallinich[1 2 3 4], Mareike Lieber[1], Anne-Marie Knieper[1 1 4], Kirsten Minden[2 4], Elisabeth Rolfes[1], Carl Christoph Goetzke[1], Anne Sae Lim von Stuckrad[1]

[1]Charité Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunulogie und Intensivmedizin, Berlin, Deutschland
[2]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ), ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Deutschland
[3]Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland
[4]Charité Campus Sozialpädiatrisches Zentrum Rheumatologie, Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

LACC1-Mutationen sind mit sehr seltenen monogenen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) assoziiert. Bisher wurden 48 Patientinnen und Patienten mit diesem Krankheitsbild beschrieben.[1,2] Ziel dieser Arbeit ist die Beschreibung von 4 Fällen einer *LACC1*-assoziierter JIA mit homozygoten *p.Thr276Lysf*2*-Mutationen.

Methoden:

Whole-Exom-Sequencing, Literaturreview, Fallbeschreibung

Ergebnisse:

Der **1. Patient** erkrankte im 13. Lebensmonat an einer systemischen JIA (sJIA) mit intermittierendem Fieber, einer Polyarthritis, einem flüchtigen Exanthem und erhöhten Entzündungszeichen (CRP 195 mg/l). Da die Symptome unter Anakinra nicht sistierten erfolgte eine weitgehend erfolgreiche Umstellung auf Tocilizumab. Die Eltern sind konsanguin.
Bei der **2. Patientin** handelt es sich um die inzwischen 21-jährige Schwester. Diese erkrankte im 11. Lebensmonat an einer sJIA mit schwerem polyartikulären Langzeitverlauf. Initial wurde die Patientin mit unterschiedlichen Kombinationen aus intraartikulären Steroidinstillationen, Prednisolon, Methotrexat, Cyclosporin, Etanercept, Thalidomid, Hydroxychloroquin und Anakinra therapiert. Unter der seit 2006 durchgeführten Tocilizumab-Therapie kam es zu einer wesentlichen Symptombesserung. Die 3. und 4. Patientin stammen ebenfalls aus einer konsanguinen Familie. Die in dieser Familie segregierende *p.Thr276Lysf*2 LACC1*-Mutation wurde bereits beschrieben.[3]
Die **3. Patientin** erkrankte mit 16 Monaten an einer sJIA mit Polyarthritis, Fieber und hohen Entzündungszeichen (CRP 121 mg/l). Anfänglich wurde eine immunsuppressive Therapie u.a. mit

Tocilizumab und Methotrexat durchgeführt. Im Alter von 6 Jahren wurde eine ALL diagnostiziert. Die mit 8 Lebensjahren durchgeführte Stammzelltransplantation bei ALL-Rezidiv führte zur Symptomfreiheit.
Die kleinere Schwester, die **4. Patientin**, entwickelte mit 15 Monaten eine Oligoarthritis (CRP 221 mg/l), die mit 23 Monaten in eine erweiterte oligoartikuläre Verlaufsform überging. Sie wurde zuletzt mit Adalimumab und Hydroxochloroquin behandelt.

Schlussfolgerung:

Seit der Erstbeschreibung der Assoziation der *p.C284R*-Mutation im *LACC1*-Gen mit dem klinischen Bild der sJIA im Jahr 2015 wurden weitere 10 krankheits-assoziierte Mutationen identifiziert. Klinisch ließen sich die Krankheitsbilder einer sJIA (n=22), einer RF^--polyartikulären JIA (n=22), einer RF^+-polyartikulären JIA (n=2), einer oligoartikulären JIA (n=3) und einer Enthesitis-assoziierten JIA (n=1) zuordnen. In der Literatur ist beschrieben, dass nur 9% der Patientinnen und Patienten in eine medikamentös-induzierte Remission kamen. In 94% der Fälle lag eine familiäre Konsanguinität vor.
Zusammenfassend stellen die *LACC1*-assoziierten JIA-Formen schwer zu behandelnde Entitäten mit frühem Erkrankungsbeginn dar, die insbesondere bei Vorliegen einer Konsanguinität differentialdiagnostisch mitbedacht werden sollten.

Quellenangaben:

1 Omarjee, O. *et al.* LACC1 deficiency links juvenile arthritis with autophagy and metabolism in macrophages. *J Exp Med* **218**, doi:10.1084/jem.20201006 (2021).
2 Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. Clin Immunol. 2015;159:7
3 Kallinich T, Thorwarth A, von Stuckrad SL, Rösen-Wolff A, Luksch H, Hundsdoerfer P, Minden K, Krawitz P. Juvenile arthritis caused by a novel FAMIN (LACC1) mutation in two children with systemic and extended oligoarticular course. Pediatr Rheumatol Online J. 2016 Nov 24;14(1):63. doi: 10.1186/s12969-016-0124-2. PMID: 27881174; PMCID: PMC5122026.2–83. doi: 10.1016/j.clim.2015.04.018.

Offenlegungserklärung:

Keine

KI.34

Elternberichtete-Outcomes und Therapiezufriedenheit im ersten Behandlungsjahr bei JIA, SLE und JDM – Interimsergebnisse aus ProKind-Rheuma

Ralf Trauzeddel[15], Klaus Tenbrock[2], Gerd Horneff[18], Kirsten Minden[1], Normi Brück[16], Kristina Vollbach[2], Moritz Klaas[13], Ivan Foeldvari[11], Ariane Klein[18], Markus Hufnagel[10], Jasmin Kümmerle-Deschner[17], Johannes-Peter Haas[4], Tilmann Kallinich[9], Christoph Rietschel[21], Dirk Föll[3], Anton Hospach[12], Jens Klotsche[1], Kirsten Mönkemöller[8], Sonja Mrusek[19], Prasad Thomas Oommen[6], Michael Rühlmann[14], Daniel Windschall[7], Frank Weller-Heinemann[5], Catharina Schütz[16 22 22], Juergen Brunner[20]

[1]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Berlin, Deutschland
[2]Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland
[4]Deutsches Zentrum Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland
[5]Klinikum Bremen Mitte, Bremen, Deutschland
[6]Uniklinik Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
[7]St. Josef Stift Sendenhorst, Sendenhorst, Deutschland
[8]Kliniken der Stadt Köln, Köln, Deutschland
[9]Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
[10]Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland
[11]Hamburger Zentrum Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Deutschland
[12]Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Deutschland
[13]Vivantes Netzwerk für Gesundheit, Berlin, Deutschland
[14]Praxis für Kinderheilkunde, Göttingen, Deutschland
[15]Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Deutschland
[16]Uniklinik Dresden, Dresden, Deutschland
[17]Uniklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland
[18]Asklepios Klinik, Sankt Augustin, Deutschland
[19]Kinderarztpraxis, Baden-Baden, Deutschland
[20]Universitätsklinikum Innsbruck, Innsbruck, Österreich
[21]Clementine Kinderhospital, Frankfurt/M, Deutschland
[22]Universitätsklinikum Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, Deutschland

---

Einleitung:

Es gibt zunehmende Evidenz, dass ein frühes Erreichen einer inaktiven Erkrankung mit einer besseren Prognose juveniler chronisch entzündlicher rheumatischer Erkrankungen verbunden ist. Deshalb wird inzwischen für die häufigsten juvenilen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen eine frühe, konsequente medikamentöse Therapie mit einem treat-to target Vorgehen empfohlen [1,2]. Die Akzeptanz, Toleranz und Ergebnisse eines solchen Vorgehens aus Elternsicht werden derzeit im Rahmen des ProKind-Rheuma-Projekts der GKJR untersucht.

Methoden:

ProKind-Rheuma ist eine multizentrische, prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Patienten mit neu diagnostizierter juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), systemischem Lupus erythematodes (SLE) und juveniler Dermatomyositis (JDM) wurden von Januar 2020 bis Dezember 2022 eingeschlossen und bis zu 5mal innerhalb von 15 Monaten untersucht. Die Eltern betroffener Kinder machten Angaben zu Therapietreue, Zufriedenheit mit der medikamentösen Therapie sowie den Outcomes allgemeines Wohlbefinden, Schmerzen, Müdigkeit, Alltagsfunktion (CHAQ), Lebensqualität (PedsQL 4,0).

Ergebnisse:

Daten von 521 Patienten aus 21 rheumatologischen Einrichtungen mit mindestens einem Follow-up bis Ende Dezember 2022 wurden berücksichtigt. Patienten mit JIA (n=451), SLE (n=40) und JDM (n=30) wurden 0,9±2,2 Monate nach Diagnose in ProKind eingeschlossen und 8,7±3,6 Monate beobachtet. Über die Beobachtungszeit verbesserte sich der Gesundheitszustand der Patienten erheblich, was die jeweiligen Änderungen des cJADAS-10- (Δ -9,1), SLEDAI- (Δ -5,3) und Myositis-DAS-Wertes (Δ -9,4) widerspiegeln. Patienten mit JDM waren bei Beobachtungsbeginn durch die Erkrankung am stärksten beeinträchtigt; sie wiesen auch zum Follow-up noch die niedrigste Lebensqualität und Alltagsfunktion auf (siehe Tabelle).
Die meisten Familien waren mit der medikamentösen Behandlung zufrieden (85% der JIA-, 93% der SLE- und 100% der JDM-Patienten). Vierundachtzig Prozent gaben an, die Medikamente regelmäßig oder wie vom Arzt empfohlen einzunehmen, wobei die Einnahmetreue der Patienten mit SLE (95%) und JDM (96%) höher war als die der Patienten mit JIA (82%).
Etwa jede dritte Familie berichtete beim letzten Follow-up über unerwünschte Medikamentenwirkungen. Unerwünschte Ereignisse wurden am häufigsten für JDM-Patienten berichtet, hier dominierten Übelkeit, Stimmungsschwankungen und eine vermehrte Körperbehaarung; beim SLE waren es Kopfschmerzen, Übelkeit und Hautausschlag. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse bei der JIA umfassten Übelkeit (39 %), Magenschmerzen (34 %) und Stimmungsschwankungen (20 %).

Schlussfolgerung:

Unter heutigen Therapien verbessert sich der Gesundheitszustand von Kindern und Jugendlichen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in den ersten Behandlungsmonaten rasch. Die Eltern sind mit der medikamentösen Behandlung überwiegend zufrieden, obwohl unerwünschte Ereignisse keine Seltenheit sind. Die Zufriedenheit mit der Therapie und die Therapietreue sind ebenso wie die Krankheitslast bei Patienten mit SLE und JDM höher als bei der JIA.
Quellenangaben:
1 Klein A, Minden K, Hospach A, et al. Treat-to-target study for improved outcome in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2020 Jul;79(7):969-974.
2 Smith EMD, Tharmaratnam K, Al-Abadi E, et al. Attainment of Low Disease Activity and Remission Targets reduces the risk of severe flare and new damage in Childhood Lupus. Rheumatology (Oxford). 2021 Dec 11:keab915.

Tabelle: Patientencharakteristika und Eltern-berichtete Outcomes für Patienten mit JIA, SLE und JDM, Werte sind Mittelwerte, sofern nicht anders angegeben

	Baseline			Follow-up		
	JIA	SLE	JDM	JIA	SLE	JDM
Alter, Jahre	7,9	14,3	7,3	8,7	15,1	8,6
Erkrankungsdauer, Monate	4,6	6,1	5,6	12,9	14,4	18,2
NSAR, %	79	19	26	23	4	6
Glukokortikoide, high dose, %,	9	41	68	0	4	17
Glukokortikoide, low dose, %	11	22	11	6	52	61
DMARDs, %	37	74	57	71	95	87
Allgemeines Wohlbefinden (NRS 0-10)	3,9	4,6	5,9	1,8	2,1	1,9
Schmerz (NRS 0-10)	4,0	3,8	4,4	1,5	1,6	1,6
Müdigkeit (NRS 0-10)	2,9	4,9	4,3	1,4	2,2	1,2
Zurechtkommen mit Erkrankung (NRS 0-10, 0 = sehr gut)	3,2	4,0	4,9	1,2	1,6	2,0
Funktionsfähigkeit (CHAQ 0-3)	0,71	0,42	1,32	0,30	0,22	0,65
PedsQL 4.0 (Score 0-100)	70,9	63,9	55,5	85,3	80,8	74,1

Offenlegungserklärung:

Das Projekt ProKind-Rheuma wird vom Innovationsfonds gefördert (01VSF18031).

KI.35

Protokolle in der Kinderrheumatologie (PROKIND): Treat-to-target bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Gerd Horneff[1], Jens Klotsche[2], Tilmann Kallinich[2], Prasad Thomas Oommen[3], Daniel Windschall[4], Johannes-Peter Haas[5], Kirsten Mönkemöller[6], Sonja Mrusek[7], Frank Weller-Heinemann[8], Dirk Föll[9], Klaus Tenbrock[10], Kirsten Minden[2]

[1]Asklepios Klinik, Sankt Augustin, Deutschland
[2]Charite, Berlin, Deutschland
[3]Universität, General Paediatrics, Düsseldorf, Deutschland
[4]St Josef Stift, Sendenhorst, Deutschland
[5]DZKJR, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland
[6]Kinderklinik, Köln, Deutschland
[7]Kinderarztpraxis, Baden-Baden, Deutschland
[8]Kinderklinik, Bremen, Deutschland
[9]Universitätsklinik, Münster, Deutschland
[10]Kinderklinik, Aachen, Deutschland

Einleitung:

Mit einer Treat-to-Target Strategie soll die Prognose bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA) verbessert werden [1,2]. 4 verschiedenen Behandlungspfade werden vorgeschlagen: Beginn mit konventioneller Basistherapie mit Methotrexat und bei unzureichendem Ansprechen Kombination mit einem Biologikum (Pfad I) oder Switch zur Biologika-Monotherapie (Pfad II), initial additiver hochdosierter iv Pulstherapie mit Kortiokosteroiden (Pfad III) oder initial additiver extensiver intraartikulärer Therapie mit Kortikosteroiden (Pfad IV). Die Akzeptanz und die Ergebnisse dieses Ansatzes in der klinischen Praxis werden im ProKind-Rheuma-Projekts der GKJR untersucht.

Methoden:

Beobachtungsstudie. Patienten mit neu diagnostizierter pJIA werden seit Januar 2020 bundesweit aufgenommen und während des ersten Behandlungsjahres prospektiv beobachtet. Die Beurteilung der Krankheitsaktivität erfolgte mit dem cJADAS-10, der Funktionseinschränkung mit dem CHAQ-Disability Index und der Lebensqualität mit dem PedsQL [3].

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 179 pJIA-Patienten (RF+ Polyarthritis n=22, RF- Polyarthritis n=133, extended Oligoarthritis n=24) aus 17 kinderrheumatologischen Einrichtungen rekrutiert. Zu 83 pJIA Patienten

stehen 12 Monatsdaten zur Verfügung. Der mittlere cJADAS10 zeigte einen Rückgang der Krankheitsaktivität von 16,4+/-6,1 auf 2,8+/-3,6. Die Verbesserung der Funktionsfähigkeit zeigte sich durch einen Rückgang des CHAQ-DI von 0,9+/-0,8 auf 0,3+/-0,5 und der PedsQL zeigte eine Verbesserung der Lebensqualität mit einem Anstieg von 65,9+/-21,8 auf 85,9+/-13,8. Eine klinisch inaktive Erkrankung (cJADAS<5) erreichten 29% zu Monat 3, 53% zu Monat 6 und 70% zu Monat 12. Am häufigsten wurden Behandlungspfade I und II (n=33, 40%) gefolgt von Pfad II (14, 17%) und Pfad IV (n=6, 7%) gewählt. Bei 30 (36%) gelang keine eindeutige Zuordnung zu einem Behandlungspfad. In Pfads I/II erreichten 24 (73%) eine cJADAS Remission, in Pfad III 8 (57%) und in Pfad IV 3 (50%). Final erhielten aus Pfad I/II 15 (48%), Pfad III 3 (60%) und in Pfad IV 46% eine Eskalation zu einer Biologika-basierten Therapie.

Schlussfolgerung:

Durch ein Treat-to-Target Konzept wird bei der polyartikulären juveniler idiopathischen Arthritis eine dramatische Verbesserung der Krankheitsaktivität erreicht. Bereits nach 12 Monaten zeigt sich eine inaktive Erkrankung bei 70% der Patienten. Dies geht einher mit einer Verbesserung der Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität. Unterschiede zwischen den Behandlungspfaden werden in zukünftigen Analysen herausgearbeitet.

Quellenangaben:

1) Horneff G, Klein A, Ganser G, Sailer-Höck M, Günther A, Foeldvari I, Weller-Heinemann F. Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PRO-KIND): results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2017 Nov 7;15(1):78.
2) Klein A, Minden K, Hospach A, et al. Treat-to-target study for improved outcome in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2020 Jul;79(7):969-974
3) Trincianti C, Van Dijkhuizen EHP, Alongi A, Mazzoni M, Swart JF, Nikishina I, Lahdenne P, Rutkowska-Sak L, Avcin T, Quartier P, Panaviene V, Uziel Y, Pruunsild C, Vargova V, Vilaiyuk S, Dolezalova P, Ringold S, Garrone M, Ruperto N, Ravelli A, Consolaro A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Definition and Validation of the American College of Rheumatology 2021 Juvenile Arthritis Disease Activity Score Cutoffs for Disease Activity States in Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2021 Nov;73(11):1966-1975.

Offenlegungserklärung:

Das vorgestellte Projekt wird gefördert durch den GBA.

KI.36

The damage of juvenile idiopathic arthritis in adult patients

Johannes-Peter Haas[2], Norbert Blank[1], Hanns-Martin Lorenz[1], Dorothee Kaudewitz[1], Katharina Kern[1]

[1]Klinik für Innere Medizin V, Rheumatologie, Heidelberg, Deutschland
[2]Kinderklinik Garmisch-Patenkirchen, Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Patenkirchen, Deutschland

---

Background:

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common disease in pediatric rheumatology. After transition, chronic active JIA requires continuing treatment. Little is yet known about the JIA activity in adult patients. The objectives were to assess disease activity, treatment and comorbidities in adult patients with JIA between 2000 and 2022 at the University Hospital of Heidelberg.

Methods:

This is a monocentric, retrospective analysis of adult patients with onset as JIA. The electronic medical records were analyzed from the first to the last documented visit in our center. Prognostic factors for disease activity in adults were determined using Fisher's exact test, chi-square test and cross tables.

Results:

Until March 2022, 172 JIA patients with a median age of 27.7 years (range 18.1 to 78.4) and a median disease duration of 19.4 years (range 1.3 to 68.8) at their last visit were identified. Oligoarticular (oligo-) (n=36, 20.9%), extended-oligo (ext-oligo-) (n=28, 16.3%) and polyarticular (poly-) (n=61, 35.5%) were the largest JIA subgroups. Females (n=134, 77.9%) were more prevalent than males (n=38, 22.1%) (p<0,001). The prevalence of uveitis was 27.9% (n=48). Patients with RF+ poly-JIA (n=17, p<0,001) or initiation of MTX after 2 years (n=41, p=0,006) or bDMARD after 3 years (n=44, p<0,001) of disease onset were associated with significantly more erosive joint damage. Patients with late MTX and/or bDMARD initiation (n=190) had more frequently osteoporosis (n=48, p=0,011, p=0,012) and required more frequently total joint replacement (n=41, p=0,012, p=0,04). Radiological joint damage was more prevalent in patients with a disease onset before the year 2000. At the last documented visit 51.8% of patients (n=72) were in SDAI and DAS28 remission.

Conclusion:

The delay of MTX and bDMARD therapy in patients with active JIA was associated with erosive joint damage, total joint replacement and osteoporosis. The JIA onset before the year 2000 was associated with significantly more joint damage and a lower prevalence of remission.

Disclosure statement:

The authors declare no conflicts of interest.

Osteologie

OS.01

Effekte einer rheumatologischen Basistherapie mit dem Januskinaseinhibitor Baricitinib auf die Knochendichte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis: 1-Jahres-Daten der RAJAK-Studie

Uwe Lange[1], Nils Schulz[1], Philipp Klemm[1], Priyanka Böttger[1], Ulf Müller-Ladner[1]

[1]Justus-Liebig-Universität Gießen, Campus Kerckhoff, Abteilung für Rheumatologie, klinische Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin, Bad Nauheim, Deutschland

---

Einleitung:

Aufgrund einer entzündungsvermittelten gelenknahen Knochendemineralisation ist das Risiko einer sekundären Osteoporose bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) erhöht. Dieser Effekt wird primär durch proinflammatorische Zytokine und/oder der Begleitmedikation vermittelt bzw. akzentuiert. Osteoimmunologisch ist hierbei die JAK/STAT-Kaskade in die Pathogenese der Osteoporose involviert [1]. Vice versa weist die pharmakologische antientzündliche Therapie der RA in prospektiven Studien einen osteoprotektiven Effekt auf [2,3].
Die Studie (DRKS00020780) untersuchte den Einfluss von Baricitinib, einem JAK1+2 Inhibitor, welcher zur medikamentösen Therapie der RA eingesetzt wird, auf die Knochendichte und Krankheitsaktivität bei RA-Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr.

Methoden:

Eingeschlossen wurden Patienten mit gesicherter RA (ACR/EULAR-Klassifikationskriterien 2010) und hoher Krankheitsaktivität, welche eine Therapie mit Baricitinib (2 oder 4 mg/ Tag) begannen. Zu Beginn und nach einem Jahr wurden folgende Outcomeparameter analysiert: Knochendichte (Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA), axial und rechter Schenkelhals gesamt)), Krankheitsaktivität (Disease Activity Score 28 (DAS28) und clinical Disease Activity Index (cDAI)), Kalzium, Kreatinin, alkalische Phosphatase (AP), γ-Glutamyltransferase (GGT), Thyreoidea-stimulierendes Hormon**,** Cholecalciferol, C-reaktives Protein (CRP) sowie Begleitmedikation.

Ergebnisse:

Von 46 rekrutierten Patienten führten 25 die Studie über ein Jahr durch und konnten analysiert werden. Hauptgrund für das Verlassen der Untersuchung war eine nicht-wirksame (n=12) bzw. nicht-verträgliche (n=8) Therapie. Die Patientencharakteristika zeigt Tab. 1.
Nach einem Jahr zeigte sich eine nicht-signifikant unterschiedliche Knochendichte im Vergleich zu dem Ausgangswert (Tab. 2). Die AP als laborchemisch osteospezifischer Marker sank signifikant ab ($p<0,037$) bei nicht-signifikant zunehmender GGT. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich ein

signifikanter Verlust der axialen Knochendichte bei Patienten mit insuffizientem Therapieansprechen (p<0,016) (Tab. 3). Die Krankheitsaktivität unter der Baricitinib-Therapie reduzierte sich: Das CRP sank signifikant ab (p<0,023), DAS28 und cDAI waren nach 1 Jahr Therapie signifikant reduziert (p<0,006, p<0,02). Die durchschnittliche Prednisolon-Tagesdosis konnte von 6,9 auf 2,2 mg reduziert werden (p<0,006) (Tab. 4).

Schlussfolgerung:

Die Therapie der RA mit Baricitinib scheint a.e. durch die vermittelte Krankheitskontrolle der RA einen osteoprotektiven Effekt auf die Knochendichte zu haben. Auch die signifikante Reduktion der durchschnittlichen Prednisolon-Tagesdosis kann einen osteoprotektiven Einfluss haben. Weitere Studien sollten neben einer Kontrollgruppe eine längere Behandlungszeit wählen, sowie weitere Knochenanbau- und abbauparameter untersuchen.

Tab. 1: Patientencharakteristika bei Einschluss

Eigenschaft:	n
Patientenanzahl	46
Geschlecht:	
Weiblich	33
Männlich	13
Alter in Jahren (MW, SD)	64 ± 11
Krankheitsdauer in Jahren (MW, SD)	10 ± 10,6
Antikörperstatus:	
Rheumafaktoren positiv	23
ACPA (anti-citrullinierte Protein-Antikörper) positiv	19
Knochendichte (nach T-Wert):	
Normwertig	11
Osteopenie	27
Osteoporose	8
Vorangegangene b-/ts-DMARD-Therapien:	
0	19
1	9
2	8
Mehr als 2	10
Durchschnittliche Prednisolon-Tagesdosis in mg (MW, SD)	9,8 ± 9,6
Dosis Baricitinib:	
2 mg/ Tag	3
4 mg/ Tag	43
Begleitende csDMARD-Therapie	16
Krankheitsaktivität:	
cDAI (MW, SD)	21,6 ± 8,0
DAS28-CRP (MW, SD)	4,4 ± 0,9
CRP in mg/ l (MW, SD)	0,9 ± 1,2

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; cs-/ b-/ tsDMARD: conventional synthetic/ biological/ targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug; cDAI: clinical Disease Activity Index; DAS28: Disease Activity Score 28; CRP: C-reaktives Protein

Tab. 2: Knochendichte
Änderung der Knochendichtewerte und messtechnische Diagnose der 25 Studienabsolventen nach 1 Jahr, angegeben in Mittelwerten und Standartabweichung sowie Anzahl

Eigenschaft	Beginn (Zeitpunkt 0)	Endpunkt (nach 1 Jahr)	p-Wert*
BMD axial (g/ cm³)	1,16 ±0,2	1,16 ± 0,22	0,789
T-Wert axial	-0,26 ± 1,77	-0,24 ± 1,77	0,767
Z-Wert axial	0,54 ± 1,85	0,56 ± 1,91	0,816
BMD peripher (g/ cm³)	0,83 ± 0,12	0,84 ± 0,13	0,487
T-Wert peripher	-1,47 ± 0,92	-1,43 ± 0,95	0,643
Z-Wert peripher	-0,49 ± 0,96	-0,61 ± 0,92	0,322

BMD: Bone mineral density

* T-Test für abhängige Stichproben

Tab. 3: Subgruppenanalyse: Knochendichte in Abhängigkeit des antientzündlichen Therapieansprechens
Gemessen in der Verbesserung des DAS28-CRP

Eigenschaft	Beginn (Zeitpunkt 0)	Endpunkt (nach 1 Jahr)	p-Wert*
DAS28-CRP Ansprechen (n=17)			
BMD axial (g/ cm³)	1,15 ±0,2	1,17 ± 0,21	0,164
T-Wert axial	-0,37 ± 1,63	-0,22 ± 1,71	0,162
BMD peripher (g/ cm³)	0,84 ± 0,11	0,86 ± 0,13	0,411
T-Wert peripher	-1,36 ± 0,83	-1,28 ± 0,89	0,505
DAS28-CRP Nichtansprechen (n=8)			
BMD axial (g/ cm³)	1,19 ± 0,25	1,16 ± 0,23	<0,016
T-Wert axial	-0,04 ± 2,03	-0,28 ± 1,88	<0,003
BMD peripher (g/ cm³)	0,8 ± 0,12	0,8 ± 0,11	0,77
T-Wert peripher	-1,7 ± 1,05	-1,74 ± 1	0,6462

DAS28: Disease Activity Score 28; CRP: C-reaktives Protein; BMD: Bone mineral density

* T-Test für abhängige Stichproben

Tab. 4: Klinische und laborchemische Verlaufsparameter
Änderungen der Verlaufsparameter der 25 Studienabsolventen nach 1 Jahr, angegeben in Mittelwerten und Standardabweichung

Eigenschaft	Beginn (Zeitpunkt 0)	Endpunkt (nach 1 Jahr)	p-Wert*
Krankheitsaktivität:			
cDAI	20,92 ± 8,16	14,84 ± 9,49	<0,02
DAS28-CRP	4,33 ± 0,77	3,58 ± 1,11	<0,006
Durchschnittliche Prednisolon-Tagesdosis in mg	6,9± 7,6	2,2 ± 3,1	<0,006
Laborchemie:			
AP in U/ l (Ref.: 35-104)	77,6 ± 22,3	67,9 ± 23,9	<0,036
GGT in U/ l (Ref.: 6-42)	41,4 ± 41,3	49,7 ± 59,4	0,198
CRP in mg/ l (Ref.: <0,5)	0,75 ± 0,84	0,44 ± 0,61	<0,023
Kalzium in mmol/ l (Ref.: 2,09 -2,54)	2,36 ± 0,09	2,39 ± 0,09	0,242
Cholecalciferol in ng/ ml (Ref.: > 30)	30,43 ± 17,27	31,81 ± 16,87	0,729
Kreatinin in mg/ dl (Ref.: 0,5-0,9)	0,78 ± 0,18	0,84 ± 0,22	<0,004
TSH in µU/ ml (Ref.: 0,27 – 4,2)	1,2 ± 0,62	0,84 ± 0,47	<0,016

cDAI: clinical Disease Activity Index; DAS28: Disease Activity Score 28; Ref.: laborchemischer Referenzwert; AP: Alkalische Phosphatase; GGT: γ-Glutamyltransferase, CRP: C-reaktives Protein; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

* T-Test für abhängige Stichproben

Quellenangaben:

[1] Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. Osteoporos Int. 2010 Aug;21(8):1287-93. doi: 10.1007/s00198-010-1192-7. Epub 2010 Mar 13. PMID: 20229200.

[2] Stracke H, Dischereit G, Müller-Ladner U, Lange U. Einfluss einer 2-jährigen TNF-α-Blockadetherapie auf den Knochen- und Knorpelmetabolismus bei rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis, Akt Rheumatol, Volume 39, 2014, Pages 364–369

[3] Wettich T, Müller-Ladner U, Dischereit G, Lange U. Effekte einer Tocilizumab-Therapie auf die Knochendichte, Marker des Knochenstoffwechsels und Aktivitätsparameter bei TNF-α vortherapierter aktiver rheumatoider Arthritis, Akt Rheumatol, Volume 39, 2014, Pages 370–374

Offenlegungserklärung:

Keine Interessenskonflikte

Osteologie

OS.02

Die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren ist bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen assoziiert mit verminderter Knochenmineraldichte, aber nicht mit einer verschlechterten Knochenmikroarchitektur (TBS)

Emma Kersey[1], Jinoos Yazdany[1], Zhivana Boyadzhieva[2], Sabrina Mai Nielsen[3 4], Edgar Wiebe[2], Gabriela Schmajuk[1], Tobias Alexander[2], Patricia Katz[1], Jing Li[1], Frank Buttgereit[2], Robin Christensen[3 4], Sandra Hermann[2], Andriko Palmowski[1 2 3], Burkhard Muche[2], Henning Bliddal[3], Udo Schneider[2], Rachael Stovall[1]

[1]University of California San Francisco, Division of Rheumatology, San Francisco, United States
[2]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Deutschland
[3]The Parker Institute, Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, University of Copenhagen, Section for Biostatistics and Evidence-Based Research, Copenhagen, Denmark
[4]University of Southern Denmark, Odense University Hospital, Research Unit of Rheumatology, Department of Clinical Research, Odense, Denmark

---

Einleitung:

Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ERE) haben ein erhöhtes Risiko für Osteoporose. Ob Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zu diesem Risiko beitragen, ist nicht abschließend geklärt. Frühere Studien lieferten widersprüchliche Ergebnisse, berücksichtigten rezeptfreie Einnahme nicht und ließen Confounder unberücksichtigt. Außerdem wurde die Knochenmikroarchitektur nicht untersucht.

Methoden:

Es wurden Baseline-Daten der monozentrischen Rh-GIOP-Kohorte verwendet. Kurz zusammengefasst werden hier Patienten mit ERE prospektiv eingeschlossen und erhalten eine DXA-Messung sowie Laboruntersuchungen und beantworten Knochengesundheits-fokussierte Fragen. Die Einnahme von PPI und Glucocorticoiden (GC) wird sowohl durch Überprüfung der Krankenakte als auch durch Selbstauskunft der Patienten ermittelt. Wir definierten drei co-primäre Outcomes: Knochendichte des linken Oberschenkelhalses und der Lendenwirbelsäule (beide als T-Scores) sowie der Trabecular Bone Score (TBS) als Surrogat für die spongiöse Mikroarchitektur der Wirbelkörper. Mittels „inverse probability of treatment weighting“ wurde für folgende Confounder adjustiert: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Krankheitsgruppe, CRP, aktuelle und kumulative GC-Dosis, NSAR-Einnahme, Rauchen, Alkoholkonsum, Health Assessment Questionnaire, Krankheitsdauer, Bisphosphonat-Einnahme, chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus und Häufigkeit sportlicher Aktivität. Zudem analysierten wir Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Alle Analysen basierten auf linearen Regressionsmodellen. Fehlende Daten (~4 %) wurden imputiert (100 Imputationen). Es wurde ein vorab angefertigter statistischer Analyseplan befolgt.

Ergebnisse:
1.495 Patienten (75,3% Frauen; Durchschnittsalter 62,6 ± 13,1 Jahre; 49,2% mit regelmäßiger PPI-Einnahme) wurden eingeschlossen. Bei den meisten Patienten lag eine rheumatoide Arthritis vor (37,5%), gefolgt von 25,3% Kollagenosen, 16% Vaskulitiden, 14,2% Spondylarthropathien und 7% anderen. 63,8% nahmen GC ein (mediane Dosis 5mg/d). Sowohl in der unadjustierten als auch in der adjustierten Analyse hatten PPI-Nutzer eine niedrigere Knochenmineraldichte sowohl am linken Oberschenkelhals als auch an der Lendenwirbelsäule (**Tabelle**). Interessanterweise waren die Unterschiede zwischen PPI-Nutzern und nicht-Nutzern nur in der Untergruppe der Patienten zu finden, die gleichzeitig GC einnahmen. Beim Vergleich zwischen hoch- und niedrigdosierten PPI gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Knochenmineraldichte. Der TBS (n = 389) war bei PPI-Nutzern und nicht-Nutzern ähnlich (**Tabelle**).

Schlussfolgerung:
Ein Verlust von Knochenmineraldichte (nachweisbar sowohl an der Lendenwirbelsäule als auch am linken Oberschenkelhals) und nicht die Beeinträchtigung von Knochenmikroarchitektur scheint ursächlich für das erhöhte Frakturrisiko unter PPI-Einnahme bei Patienten mit ERE zu sein. Der negative Zusammenhang zwischen PPI-Einnahme und Knochenmineraldichte scheint von GC-Einnahme beeinflusst zu werden.

Offenlegungserklärung:
Rh-GIOP is or was supported by a joint funding of Abbvie, Amgen, Almirall, Biogen, BMS, Chugai, Galapagos, Generic Assays, GSK, Hexal, Horizon Therapeutics, Lilly, Medac, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, and Sanofi-Genzyme. AP is supported by a research grant from the Deutsche Autoimmun-Stiftung ("German Autoimmune Foundation"). The Parker Institute is supported by a core grant from the Oak Foundation (OCAY-18-774-OFIL). JY is supported by NIH/NIAMS K24-AR-074534 and P30-AR-070155. RS is supported by NIH/NCATS through UCSF-CTSI Grant Number TL1 TR001871. AP, PK, FB, SMN, RC, HB, ZB, EK, US, GS, SH, TA, JL have no COI to disclose. BM received consulting and speaker honoraria and/or congress support from UCB Pharma Germany, Amgen Germany, Stadapharm. EW reports consultancy fees, honoraria and travel expenses from Medac and Novartis.

Tabelle.

	PPI-Nutzung	Keine PPI-Nutzung	Unterschied	P-Wert
Unadjustiert				
Linker Schenkelhals	-1,24 (-1,36 bis -1,13)	-1,01 (-1,12 bis -0,89)	-0,24 (-0,11 bis -0,37)	<0,001
Lendenwirbelsäule (L1-L4)	-0,87 (-1,06 bis -0,69)	-0,64 (-0,79 bis -0,48)	-0,23 (-0,05 bis 0,42)	0,01
Trabecular bone score	1,28 (1,24 bis 1,31)	1,30 (1,26 bis 1,33)	-0,02 (-0,06 bis 0,02)	0,35
Adjustiert				
Linker Schenkelhals	-1,24 (-1,36 bis -1,13)	-1,08 (-1,27 bis -0,88)	-0,17 (-0,35 bis 0,01)	0,07
Lendenwirbelsäule (L1-L4)	-0,87 (-1,06 bis -0,69)	-0,62 (-0,83 bis -0,41)	-0,25 (-0,47 bis -0,04)	0,02
Trabecular bone score	1,28 (1,24 bis 1,31)	1,27 (1,24 bis 1,31)	0,00 (-0,04 bis 0,04)	0,97

Die Zahlen sind geschätzte marginal means (auch „least squares means") und 95% Konfidenzintervalle (außer P-Wert).

OS.03

Lupusnephritis als starker krankheitsspezifischer Risikofaktor für eine Osteoporose bei Systemischem Lupus Erythematodes

Falk Hiepe[1], Zhivana Boyadzhieva[1], Frank Buttgereit[1], Edgar Wiebe[1], Elisa Celine Schilling[1], Andriko Palmowski[1], Sandra Hermann[1], Burkhard Muche[1], Dörte Huscher[2 3], Tobias Alexander[1]

[1]Charite Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Deutschland
[2]Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Berlin, Deutschland
[3]Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

Patienten mit Systemischem Lupus Erythematodes (SLE) weisen ein erhöhtes Risiko für Osteoporose (OP) und Fragilitätsfrakturen auf.[1] Ziel der Arbeit war die Identifizierung von krankheitsspezifischen und allgemeinen Einflussfaktoren auf die Knochendichte von Patienten mit SLE.

Methoden:

Die prospektive nicht-interventionelle Kohortenstudie Rh-GIOP untersucht Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sowie aktueller oder früherer GC-Behandlung systematisch auf ihre Knochengesundheit.
Bei dieser Querschnittsanalyse handelt es sich um Baseline-Daten von Patienten (≥ 18 Jahre) mit der Diagnose eines SLE (2019 EULAR/ACR Klassifikationskriterien). Eine multivariable lineare Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um Einflussfaktoren auf die Knochendichte zu identifizieren. Durch eine multivariable logistische Regression wurden zusätzlich Faktoren ermittelt, welche mit einer klinischen OP (definiert durch T-Score ≤ -2,5, anti-osteoporotische Therapie und / oder Fragilitätsfrakturen) assoziiert sind.

Ergebnisse:

Die Analyse umfasste 110 Patienten mit einem Alter von 48.1 ± 14.5 Jahren und einer Krankheitsdauer von 16.3 ± 9.9 Jahren. Bei 41% der Kohorte lag eine OP vor. 35% wiesen eine Lupus-Nephritis auf, die bei 55% zum Zeitpunkt der Erstvorstellung aktiv war.
In der multivariablen linearen Regression waren Lupusnephritis Klasse IV und V (Reg. Koeffizient (95%KI): -0.745 (-1.395;-0.095)), U1-RNP-Antikörper (-0.750 (-1.314;-0.187)), hohes C-reaktives Protein (CRP, -0.015 (-0.026;-0.003)) sowie eine lange Krankheitsdauer (-0.037 (-0.056;-0.018)) signifikant mit einer geringen Knochendichte assoziiert.

Hingegen zeigte das Vorliegen einer klinischen Remission (SLEDAI-2K=0 und GC Dosen ≤5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag) einen positiven Einfluss auf die Knochendichte (0.447 (0.037;0.857)). Gleiches galt für Siglec-1-Spiegel auf Monozyten als Surrogatmarker für Typ-I-Interferon-Aktivität (0.558 (0.150;0.967)), BMI (0.045 (0.014;0.076)) und health assessment questionnaire (HAQ, 0.307 (0.078;0.536)).
In der multivariablen logistischen Regression zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer aktiven Lupusnephritis (OR (95%KI): 7.42 (1.26;43.87)) und dem Auftreten einer OP. Gleiches galt für Alter (1.06 (1.02;1.10)), HAQ (0.29 (0.12;0.68)) sowie Komplementfaktor 3 (1.27 (1.002;1.60)). Weder die aktuelle Einnahme von GC noch die kumulative GC Dosis oder Behandlungsdauer waren signifikant mit der Knochendichte oder einer klinischen OP assoziiert.

Schlussfolgerung:

Neben bekannten Risikofaktoren wie niedrigem BMI und höherem Alter sind eine erhöhte Krankheitsaktivität und lange Krankheitsdauer mit einer schlechteren Knochengesundheit verbunden. Der stärkste Risikofaktor in dieser Analyse war aber die Lupusnephritis, weshalb insbesondere bei diesen Patienten ein frühzeitiges Screening zu empfehlen ist, um eine OP und Fragilitätsfrakturen verhindern zu können.

Quellenangaben:

1 Wang X, Yan S, Liu C, Xu Y, Wan L, Wang Y, et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2016;27(4):1413-23.

Offenlegungserklärung:

Rh-GIOP wurde bzw. wird unterstützt durch Amgen, Biogen, BMS, Chugai, Generic Assays, GSK, Hexal, Horizon Therapeutics, Lilly, Medac, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, und Sanofi-Genzyme.

Edgar Wiebe erhielt Honorare von Medac und Novartis.

Elisa Celine Schilling, Andriko Palmowski, Zhivana Boyadzhieva, Dörte Huscher und Falk Hiepe: keine
Sandra Hermann erhielt Honorare von Abbvie und Novartis.
Burkard Muche erhielt Honorare von Amgen, Galapagos Biopharm, Stadapharm und UCB Pharma.
Tobias Alexander erhielt Honrare von Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Janssen, GSK, Lilly, Medac, Pfizer.
Frank Buttgereit erhielt Honorare und Reisezuwendungen von Abbvie, Horizon Therapeutics, Pfizer, and Roche sowie Forschungsmitteln von Horizon Therapeutics, Roche und Abbvie.

Rheuma-Orthopädie

RO.01

Dorsal root ganglion stimulation (DRG-S) bei einer Patientin mit Ehlers-Danlos-Syndrom

Michael Zänker[2], Claudia Bielecke[1]

[1]Immanuel Klinikum Bernau Herzzentrum Brandenburg, Innere Medizin, Bernau, Deutschland
[2]Immanuel Klinikum Bernau Herzzentrum Brandenburg, Innere Medizin, Bernau bei Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

Die Ehlers-Danlos-Syndrome (EDS) sind eine Gruppe angeborener, vererbbarer Bindegewebserkrankungen, welche mit einer Bildungsstörung des Prokollagens einhergehen. Nach der aktualisierten internationalen Klassifikation von 2017 werden 13 Subtypen der seltenen Erkrankung unterschieden.
Es kann ähnlich wie bei rheumatischen Erkrankungen zu chronischen Gelenk-und Wirbelsäulenschmerzen kommen.
Wir berichten über eine 50jährige Patientin mit linksseitigen neuropathischen Schmerzen nach Wurzelläsion L5 mit residualer Fußheberparese und Z.n. mehreren Voroperationen (u.a.Implantation einer Bandscheibenprothese L4/5 wegen eines Bandscheibenprolaps, Pedikelfraktur L4/5 links, Spondylodese L4-S1). Anamnestisch ist ein Ehlers-Danlos-Syndrom Typ 3 (hypermobiler Typ) bekannt.

Methoden:

Nach Austestung mittels lokaler Ropivacain-Infiltrationen wurden zwei achtpolige Epiduralelektroden (DRG-Elektroden) zur permanenten Stimulation der Spinalganglien und Spinalwurzeln L4/5 und L5/S1 links perkutan implantiert.
Nach erfolgreicher Testphase wurde der batteriegetriebene Generator links gluteal eingesetzt.
Postoperativ war die Schmerzsymptomatik deutlich gebessert, so dass die bisherige Opiateinnahme, welche mit Tagesmüdigkeit assoziiert war, reduziert werden konnte.
Die dorsal root ganglion stimulation (DRG-S, Spinalganglionstimulation) wird eingesetzt bei chronischen Schmerzen mit neuropathischem Charakter. Sie funktioniert ähnlich wie die bekanntere spinal cord stimulation (SCS) mit dem Unterschied, dass die Elektrode nicht auf das Rückenmark, sondern auf das schmerzverursachende Spinalganglion, gelegt wird.
Die Elektrode sendet ein elektrisches Signal aus, das die Schmerzweiterleitung reduziert oder ganz verhindert, bevor es über das Rückenmark an das Gehirn geleitet wird. Die Schmerzursache wird damit nicht therapiert.

Ergebnisse:

Den Patienten ermöglicht diese Behandlung eine relevante Schmerzunterdrückung, so dass alltägliche sowie sportliche Aktivitäten wieder möglich sind, und sich die Lebensqualität dementsprechend verbessert. Im Unterschied zu operativen Maßnahmen ist, falls notwendig, der gesamte Eingriff reversibel.

Schlussfolgerung:

Diese Therapieform eignet sich auch für selektive Patienten mit entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen, welche häufig an Wirbelsäulenerkrankungen leiden.
Somit kann eine orthopädische bzw. neurochirurgische konsilarische Vorstellung sinnvoll sein.

Offenlegungserklärung:

kein Interessenkonflikt

RO.02

UnchAIN: Efficacy and Safety study of AIN457 (Secukinumab) in Patients with Rotator Cuff Tendinopathy in Germany - study design and rationale

Milena Pachowsky[1 2], Andreas Haehle[3], Matthias Aurich[4], Johannes Flechtenmacher[5]

[1]Friedrich-Alexander-University (FAU) Erlangen-Nürnberg and Universitätsklinikum Erlangen, Department of Internal Medicine 3, Rheumatology & Immunology, Erlangen, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Erlangen, Department of Internal Medicine 3, Rheumatology & Immunology, Erlangen, Deutschland
[3]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland
[4]Universitätsklinikum Halle (Saale), Department für Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Halle (Saale), Deutschland
[5]Ortho-Zentrum, Karlruhe, Deutschland

Einleitung:

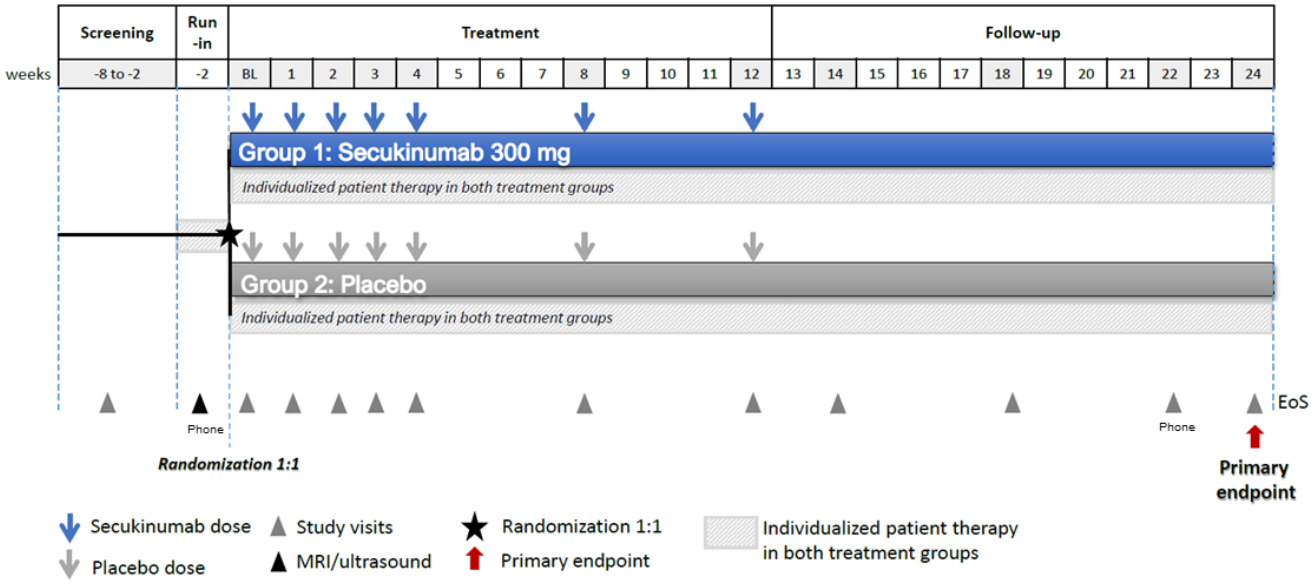
Rotator cuff tendinopathy (RC TP) is a highly prevalent multifactorial condition and a common cause of musculoskeletal disease. It is characterized by activity-triggered pain, weakness, and impaired function and mobility - often later resulting in (partial) rupture of the tissue. On a molecular basis it was recently shown that levels of cytokine IL-17A are increased in samples of early human tendinopathic tissue [1,2]. The current standard of care (SoC) for RC TP still relies on pain relief using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) plus physiotherapy. Secukinumab (SEC), a fully human monoclonal antibody that binds to and neutralizes IL-17A, was recently tested in a Phase 2 proof of concept study [NCT03344640]. SEC provided significant and clinically relevant improvements over placebo (PBO) in a subpopulation with non-acute (6 weeks to 6 months), moderate to severe disease, based on total Western Ontario Rotator Cuff (WORC) and pain (visual analogue scale, VAS) scores [3]. UnchAIN, a phase IIIb study designed to support health technology assessments of secukinumab in Germany in RC TP is actively recruiting and will further explore efficacy and safety of SEC in this patient population.

Methoden:

In this randomized (1:1), double-blind, PBO-controlled, multicenter 24-week Phase IIIb study, SEC (300 mg s.c.) will be tested for superiority in efficacy in ~430 patients with RC TP in Germany [NCT05569174]. The study consists of a 6-weeks screening period, a 2-weeks Run-in period, a 12-weeks treatment period and a 12-weeks follow-up period (Figure 1). Patients must present a diagnosis of moderate to severe RC TP with no tear or <50% partial tear, symptoms for at least 6 weeks and no more than 6 months at baseline. Patients must have failed to respond to conventional therapy (NSAIDs and physiotherapy). Besides described medication, participants will simultaneously receive patient-individualized conventional therapy throughout the study. Glucocorticoid treatment

should be avoided, if possible, but may be used as rescue medication. The endpoint for the primary objective will be the mean change in WORC score from baseline to week 24. The secondary objectives will evaluate efficacy of SEC vs. PBO on signs, symptoms, and activities of daily living, as well as quality of life (via mean change in WORC, Patient Global Assessment, SF-36, QuickDASH score, Pain score, EQ-5D-5L).

Ergebnisse:



Schlussfolgerung:

UnchAIN is the first Phase IIIb study designed to evaluate the efficacy and safety of SEC versus PBO in patients with moderate to severe RC TP in Germany.

Quellenangaben:

1 Millar NL, et al. Sci Rep. 2016;6:27149.
2 Millar NL, et al. Nat Rev Rheumatol.2017;13:110-122
3 Millar NL, et al. Poster presentation POS0020, EULAR 2021.

Offenlegungserklärung:

ML, MA und JF sind Studienärzte in dieser von Novartis Pharma GmbH gesponsorten klinischen Prüfung.
AH ist Mitarbeiter der Novartis Pharma GmbH.

Rheuma-Orthopädie

RO.03

Monarthritis Ellenbogen – das vergessene Gelenk – konservative Therapie

Manfred Kemmerling[1]

[1]Helios Klinik Attendorn, Klinik für Orthopädie, Rheumatologie und Traumatologie, Attendorn, Deutschland

---

Einleitung:

Obwohl das Ellenbogengelenk häufig von rheumatoider Arthritis befallen ist, wird es wesentlich seltener als andere große Gelenke behandelt. Die Funktionseinschränkungen werden in der Regel durch die benachbarte Schulter und Handgelenk kompensiert.
Das Ellenbogengelenk besteht aus 3 endständigen knöchernen Gelenkkörpern die in einer gemeinsamen Kapsel miteinander verbunden sind. Daraus resultiert sowohl eine scharnierartige Gelenksverbindung, als auch ein Zapfengelenk, welches für die Rotation des Unterarms verantwortlich ist. Dieses führt zu einer sehr großen Bewegungamplitude des gesamten Armes.
Die chronisch entzündlichen Prozesse führen am Ellenbogen oftmals zu Kontrakturen mit Funktionseinschränkungen oder zu komplexen Instabilitäten mit Kraft-und Greifverlust der oberen Extremität.

Methoden:

Die konservative Therapie soll bereits frühzeitig, unter anderem mithilfe der Physiotherapie, Funktionseinschränkungen des Ellenbogens verhindern, reduzieren und stabilisieren, aber auch die postoperative Beweglichkeit wiederherstellen. Sie wird dabei durch die physikalische Therapie mit lokalen Kälteanwendungen, aber auch Thermotherapie und Hydrotherapien sowie der manuellen Therapie unterstützt. Darüber hinaus ist die Ergotherapie ein wichtiger Bestandteil zur Gelenksprotektion, Hilfsmittelversorgung und Schienenversorgung im privaten und beruflichen Alltag des Rheumatikers. Ein weiterer Baustein der konservativen Therapie sind die drei Formen der intraartikulären Therapie: die intraartikuläre Glukokortikoidtherapie, die chemische Synoviaorthese und die Radiosynoviorthese. Die orthopädietechnischen Versorgungen ergänzen die konservativen Behandlungen bei Rheumapatienten. Dabei unterscheidet man elastische Orthesen, Bandagen oder kleine Orthesen wie Epicondylitis-Spangen von Hartrahmen-Orthesen oder Lagerung-Orthesen zur postoperativen Behandlung.

Ergebnisse:

Eine beim rheumatischen Ellenbogen sinnvolle und frühzeitig einsetzende konservative Behandlung in ihrem gesamten Spektrum, kann die Funktion des Gelenkes erhalten. Im Falle einer notwendig werdenden operativen Versorgung verbessert sie in der Regel das postoperative Ergebnis.

Schlussfolgerung:

Zusammenfassend dienen die zahlreichen Möglichkeiten der konservativen Therapie beim rheumatischen Ellenbogengelenk der Vermeidung von Funktionseinschränkungen, Operationen sowie die postoperative Wiederherstellung der Beweglichkeit für sinnvolle und gute Lebensqualität des Rheumatikers.

Quellenangaben:

1 Bureck, W.; Müller, P.: Physiotherapie, in: Rehart, S.; Sell, S. (Hg.) 2016: Orthopädische Rheumatologie, Stuttgart, New York: Thieme Verlag, S. 86-101.
2 Dumanski, A.; Yachou-Espelage, K.; Seyfert, Ch.: Ergotherapie, in: Rehart, S.; Sell, S. (Hg.) 2016: Orthopädische Rheumatologie, Stuttgart, New York: Thieme Verlag, S. 102-109.
3 Heisel, J.: Physikalische Therapie, in: Rehart, S.; Sell, S. (Hg.) 2016: Orthopädische Rheumatologie, Stuttgart, New York: Thieme Verlag, S.159-169.
4 Hilker, A.: Operative Behandlung des rheumatischen Ellenbogens, in: arthritis + rheuma, Zeitschrift für Rheumatologie und Orthopädie, 5/06 (2006), S. 279-290.
5 Schmidt, K.; Biel, C.: Ellenbogen, in: Rehart, S.; Sell, S. (Hg.) 2016: Orthopädische Rheumatologie, Stuttgart, New York: Thieme Verlag, S. 243-254.

Offenlegungserklärung:

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Rheumatoide Arthritis

RA.01

Impact of combination therapy with csDMARDs on the effectiveness of biologic or targeted synthetic DMARDs in a real-life setting: results from the Swiss rheumatoid arthritis register (SCQM-RA)

Benoit Gilbert[1], Eric Nahm[1], Denis Mongin[2], Delphine S. Courvoisier[1], Kim Lauper[1], Kim Lauper[3], Cerdric Laedermann[4], Ruediger B. Mueller[5], Axel Finckh[1], Steffen Eppendorfer[6]

[1]Geneva University Hospitals, Geneva, Schweiz
[1]Geneva University Hospitals, Geneva, Schweiz
[3]Centre for Musculoskeletal Research, University of Manchester, Manchester, Vereinigtes Königreich
[4]Eli Lilly (Suisse), Vernier , Schweiz
[5]Medical University Department Kantonsspital , Aarau, Schweiz
[6]Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg , Deutschland

Einleitung:

Management guidelines of RA suggest to administer biological or targeted synthetic DMARD (b/tsDMARD) in combination with conventional synthetic DMARD (csDMARD). Limited data exists about the impact of such csDMARD combination therapy (co-therapy) in real life settings, particularly for baricitinib (BARI).

Methoden:

This is a nested cohort study within the Swiss registry of RA patients (SCQM-RA), of treatment courses with bDMARDs or BARI initiated between 2017-09-01 and 2020-06-01, with at least one follow-up visit. We compared the time-to-drug-discontinuation (i.e. drug maintenance), as a measure of drug effectiveness, of b/tsDMARDs with or without csDMARD co-therapy. Our exposure of interest was the impact of csDMARD co-therapy compared to monotherapy in 3 categories of b/tsDMARDs: baricitinib (BARI), TNFi inhibitors (TNFi) and other modes of action bDMARDs (OMA). Co-therapy was defined as receiving at least one csDMARD during at least 40% of the b/tsDMARD treatment courses (TC) duration.
Baseline characteristics were compared using t-tests or χ^2. Survival Kaplan-Meier curves, with Log-rank test, were used to assess time-to-discontinuation. Cox models were applied to obtain adjusted hazard ratios (HR) using age, BMI, corticosteroid treatment, CDAI score, disease duration, smoking, line of therapy, seropositivity, gender as covariates. Missing baseline CDAI values were imputed using linear model with quadratic regression time.

Ergebnisse:
1065 TC were included (273 BARI, 319 OMA, 473 TNFi), about half of which were initiated with csDMARD co-therapy. In the co-therapy groups, csDMARD were taken on average 98% of the TC duration. Methotrexate was the most prescribed csDMARD.

Schlussfolgerung:

Our data suggest that drug maintenance of BARI, OMA and TNFi, were not significantly modified by concomitant csDMARD therapy.

Offenlegungserklärung:

Previously presented at European Alliance of Associations for Rheumatology - EULAR 2022.

Rheumatoide Arthritis

RA.02

Doubly Robust Estimator for Average Treatment Effect as Sensitivity Analysis for Comparative Effectiveness Research: An Example Comparing Drug Maintenance Between Baricitinib and Alternative Biologic DMARDs

Romain Aymon[1], Benoit Gilbert[1], Denis Mongin[1], Eric Nham[1], Cedric Laedermann[2], Ruediger B. Mueller[3], Kim Lauper[1], Kim Lauper[4], Delphine S. Courvoisier[1], Axel Finckh[1], Kathrin Riegel[5]

[1]Geneva University Hospitals, Geneva, Schweiz
[2]Eli Lilly (Suisse) , Vernier , Schweiz
[3]Private Practice, St Gallen, Schweiz
[4]Centre for Musculoskeletal Research University of Manchester, Manchester, Vereinigtes Königreich
[5]Lilly Deutschland Gmbh, Bad Homburg , Deutschland

Einleitung:

This sensitivity analysis evaluated Augmented Inverse Probability Treatment Weighting (AIPTW) estimator and tested the robustness of the results obtained by a Cox model.

Methoden:

Previous analyses in the Swiss rheumatoid arthritis (RA) registry (SCQM) had demonstrated that time to all-cause-discontinuation was significantly longer in RA patients on bariticinib (BARI, N=273) vs TNF-inhibitors (TNFi, N=473), but not compared to other mode of actions biologics (OMA, N=378), in an adjusted Cox regression including age, gender, BMI, concomitant csDMARD, prednisone, CDAI score, disease duration, smoking status, line of therapy and seropositivity.

Analysis was repeated using AIPTW, including the same potential confounders; propensity score was combined using a logistic regression model and an inverse probability weighted Cox regression. Two implementations of the AIPTW estimator were considered. *RiskRegression* package in R was used to obtain risk ratios. AIPTW was implemented manually to obtain the average treatment effect as the difference in median survival time.

Ergebnisse:

Time to treatment discontinuation measured with Cox model was significantly longer for RA patients on BARI vs TNFi according to the adjusted Cox model (HR=1.79, $p<0.05$), and a similar non-significant trend existed vs OMA (HR=1.29).

When considering 90-day treatment discontinuation measured with the AIPTW, the results were qualitatively very similar: the risk ratio between BARI and TNFi groups is statistically significant (RR=2.51, $p<0.05$), while that of BARI against OMA is larger than one (RR=1.47), but not statistically significant. Confidence intervals were larger with the AIPTW estimation.
The AIPTW estimation of average treatment effect in terms of median survival time showed a similar trend. Median time to discontinuation was 53 and 39 days longer for the BARI group vs TNFi and OMA groups respectively.

Schlussfolgerung:

Both statistical methods provide qualitatively similar results, with significant results in favor of BARI against TNFi, and non-significant results when comparing BARI with OMA. AIPTW results can provide relative risks, often considered easier to interpret as a relative probability of stopping treatment, and median time to discontinuation, also useful to interpret study results. This underlines the value of the AIPTW estimator to enhance study interpretation, and as a sensitivity analysis for Cox model regressions.

Rheumatoide Arthritis

RA.03

Baricitinib Effectiveness after a Previous Inadequate Response to an Alternative JAK Inhibitor: Results from the Swiss Rheumatoid Arthritis Register (SCQM-RA)

Benoit Gilbert[1], Delphine S. Courvoisier[1], Denis Mongin[1], Kim Lauper[1], Kim Lauper[2], Vanessa A. Guimarães[3], Ruediger B. Mueller[4], Axel Finckh[1], Steffen Eppendorfer[5]

[1]Geneva University Hospitals, Geneva, Schweiz
[2]Centre for Musculoskeletal Research, University of Manchester, Manchester, Vereinigtes Königreich
[3]Eli Lilly (Suisse), Vernier , Schweiz
[4]Medical University Department, Kantonsspital , Aarau, Schweiz
[5]Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg , Deutschland

Einleitung:

Previous research has suggested that switching between b/tsDMARDs with different mode of action may be more effective than switching agents within the same mechanism of action. Limited data exists about the impact of an inadequate response to a previous JAK-inhibitor (JAKi) on subsequent JAKi effectiveness.

Methoden:

This is a nested study within the Swiss Clinical Quality Management (SCQM) registry of RA patients. All patients initiating a baricitinib treatment courses (BARI) between 01-09-2017 and 01-06-2020, with at least one follow-up visit, were included. We compared the time to treatment discontinuation, as a measure of drug effectiveness, of BARI with a previous history of an inadequate response (IR) to tofacitinib ("BARI-post-TOFA") or without ("BARI-initial"). Tofacitinib IR was defined as previous tofacitinib treatment discontinuation for adverse events or for ineffectiveness.
Baseline characteristics were compared using t-tests or $\chi 2$. We used Kaplan-Meier curve to display crude time to discontinuation and a Cox model to estimate adjusted hazard ratio (HR). Cox model was adjusted for potential confounding factors: age, BMI, concomitant csDMARD, concomitant steroid usage, baseline CDAI, disease duration, smoking status, line of therapy, gender and seropositivity to RF/ACPA.

Ergebnisse:

Of the 273 included BARI, 72 were initiated in patients with a history of a previous tofacitinib IR. No differences were found between the "BARI-post-TOFA" and the "BARI-initial" groups in terms of time-to-discontinuation, as demonstrated by both the unadjusted Kaplan-Meier survival analysis (Log-rank p = 0.44) and the fully adjusted Cox analysis (Hazard Ratio BARI-post-TOFA vs BARI-initial =

0.76 (95% IC [0.42 - 1.34]; p = 0.34). Other covariates significantly associated with drug maintenance were active smoking (p = 0.03) and CDAI score (p < 0.01).

Schlussfolgerung:

In this preliminary analysis, a history of prior tofacitinib IR did not appear to significantly impact subsequent drug maintenance of baricitinib.

Offenlegungserklärung:

Previously presented at British Society for Rheumatology - 2022 Annual Meeting.

Rheumatoide Arthritis

RA.04

Effectiveness and safety of Upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and prior TNF-therapy in Germany. Final results from a post-marketing observational study

Björn Fritz[6], Elke Riechers[1], Alexander Rössler[6], Ulrich Prothmann[4], Uta Kiltz[8], Torsten Witte[1], Ulf Soppa[5], Klaus Krüger[7], Florian Haas[2], Konrad Götz[6], Daniela Adolf[3]

[1]Department for Rheumatology and Immunology, Hannover Medical School, Hannover, Deutschland
[2]Internistisch-Rheumatologische Facharztpraxis, Tübingen, Deutschland
[3]StatConsult GmbH, Magdeburg, Deutschland
[4]Knappschaftsklinikum Saar, Püttlingen, Deutschland
[5]Former employee of AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland
[6]AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland
[7]Praxiszentrum St. Bonifatius, München, Deutschland
[8]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, and Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

---

Einleitung:

The efficacy and safety of Upadacitinib (UPA), a selective Janus kinase inhibitor, have been evaluated in the SELECT clinical trial program [1-6]. The UPwArds study was designed to further elucidate UPA's real-world effectiveness in daily clinical practice.
To assess UPA effectiveness and safety after a treatment period of 12 months in three different RA patient groups: i) the total patient population, ii) patients with previous failure of TNFi (prior TNFi), and iii) patients naïve to targeted-synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (ts/bDMARDs naïve).

Methoden:

UPwArds is a prospective, open-label, multicenter, post-marketing observational study including adult patients with moderate-to-severe RA and an inadequate response or intolerance to at least one previous disease-modifying anti-rheumatic drug. At month 12 of the observational period, improvement of the Disease Activity Score 28, i.e. DAS28(CRP), Clinical Disease Activity Index (CDAI), and the 0-10 numerical rating scale for overall pain (NRS pain) were assessed for the different patient populations specified above. In addition, the three patient population groups were evaluated regarding safety data concerning adverse events (AEs) that were collected over the study period. Respective comparisons are presented as number of events per 100 patient-years, including confidence intervals. Data analysis was conducted as observed without imputation of missing values.

Ergebnisse:

From all initially enrolled patients (n_{total} = 533, $n_{prior\ TNFi}$ =262, $n_{ts/bDMARDs\text{-}naïve}$ = 209), 371 completed the study (70%), of whom 175 and 148 were prior TNFi or ts/bDMARDs-naïve patients, respectively. At month 12, the proportion of patients achieving DAS28 < 2.6, DAS28 ≤ 3.2, CDAI ≤ 2.8, CDAI ≤ 10, and NRS pain reduction ≥ 50% reflected comparable outcomes in all three patient groups (Figure 1). Although the number of any AE per 100 patient years was higher in prior TNFi patients, no significant differences were found in any particular AE category, including serious AEs or other AEs of particular interest (Table 1).

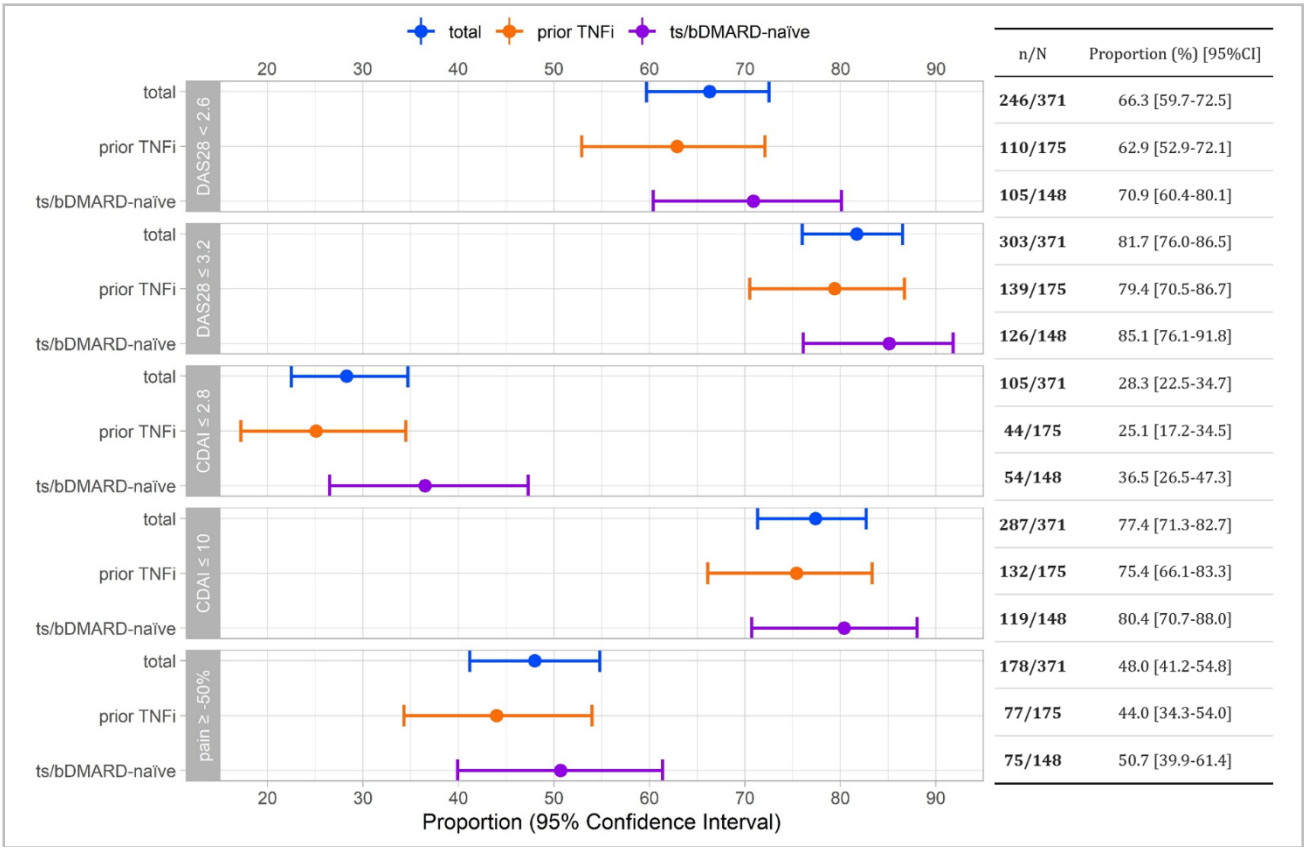
Schlussfolgerung:

In a real-world setting, UPA demonstrated comparable effectiveness and safety in prior TNFi patients, ts/bDMARDs-naïve patients and the overall patient population.

Quellenangaben:

1. Smolen JS, et al. Lancet 2019;393:2303–11;
2. Burmester GR, et al. Lancet 2018;391:2503–12;
3. Genovese MC, et al. Lancet 2018;391:2513–24;
4. van Vollenhoven R, et al. Arthritis Rheumatol 2020;72:1607–20;
5. Fleischmann R, et al. Arthritis Rheumatol 2019;71:1788–800;
6. Rubbert-Roth A, et al. N Engl J Med 2020;383:1511–21.

Figure 1. Proportion of patients attaining specified effectiveness criteria after 12 months



	n/N	Proportion (%) [95%CI]
total	**246/371**	66.3 [59.7-72.5]
prior TNFi	**110/175**	62.9 [52.9-72.1]
ts/bDMARD-naïve	**105/148**	70.9 [60.4-80.1]
total	**303/371**	81.7 [76.0-86.5]
prior TNFi	**139/175**	79.4 [70.5-86.7]
ts/bDMARD-naïve	**126/148**	85.1 [76.1-91.8]
total	**105/371**	28.3 [22.5-34.7]
prior TNFi	**44/175**	25.1 [17.2-34.5]
ts/bDMARD-naïve	**54/148**	36.5 [26.5-47.3]
total	**287/371**	77.4 [71.3-82.7]
prior TNFi	**132/175**	75.4 [66.1-83.3]
ts/bDMARD-naïve	**119/148**	80.4 [70.7-88.0]
total	**178/371**	48.0 [41.2-54.8]
prior TNFi	**77/175**	44.0 [34.3-54.0]
ts/bDMARD-naïve	**75/148**	50.7 [39.9-61.4]

Table 1. Frequency of categorized adverse events

	Number of AEs (Total)	Events/100 PY (total, N=533) [95%CI]	Events/100 PY (prior TNFi, N=262) [95%CI]	Events/100 PY (ts/bDMARD-naïve, N=209) [95%CI]
Any AE	467	104.4 [95.1 – 114.3]	117.3 [103.5 – 132.5]	84.9 [71.8 – 99.7]
SAE	65	14.5 [11.2 – 18.5]	14.9 [10.2 – 20.9]	14.3 [9.3 – 21.2]
AE leading to discontinuation (total)	121	27.0 [22.4 – 32.3]	30.2 [23.4 – 38.4]	21.8 [15.4 – 29.9]
-Discontinuation due to AE	87	19.4 [15.6 – 24.0]	21.7 [16.0 – 28.7]	17.2 [11.6 – 24.6]
-Discontinuation due to lack of efficacy	34	7.6 [5.3 – 10.6]	8.6 [5.2 – 13.4]	4.6 [2.0 – 9.0]
Serious infections	13	2.9 [1.5 – 5.0]	2.7 [1.0 – 5.9]	3.4 [1.3 – 7.5]
Herpes zoster	12	2.7 [1.4 – 4.7]	3.6 [1.6 – 7.1]	0.6 [0.0 – 3.2]
Malignancy (other than NMSC)	4	0.9 [0.2 – 2.3]	0.9 [0.1 – 3.3]	1.1 [0.1 – 4.1]
Major adverse cardiovascular events[a]	3	0.7 [0.1 – 2.0]	0.5 [0.0 – 2.5]	0.6 [0.0 – 3.2]
Venous thromboembolism[b]	1	0.2 [0.0 – 1.2]	0 [0.0 – 1.7]	0.6 [0.0 – 3.2]
Death[c]	1	0.2 [0.0 – 1.2]	0.5 [0.0 – 2.5]	0 [0.0 – 2.1]

[a] defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction (n = 1), non-fatal stroke (n = 2), [b] deep vein thrombosis (n = 1), [c] recurrence of breast cancer (n = 1) - considered unrelated to study medication; mean exposure days were 307 (126) for the total patient sample, 309 (123) for prior TNFi patients, and 305 (130) for ts/bDMARD-naïve patient

Offenlegungserklärung:
AbbVie funded this study, contributed to its design, participated in data collection, analysis and interpretation of data, and in writing, review, and approval of the abstract. AbbVie and the authors thank all study investigators for their contributions and all patients that participated in this study. No honoraria or payments were made for authorship. Medical writing support was provided by Dr. Matthias Englbrecht and was funded by AbbVie. Statistical analysis was provided by Dr. Daniela Adolf, StatConsult GmbH, which was funded by AbbVie.
This abstract has previously been submitted to EULAR where it is currently under consideration.
Torsten Witte Grant/research support from: AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Chugai, Gilead, Janssen, Lilly, MSD, Mylan, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB., Uta Kiltz Consultant of: AbbVie, Biocad, Eli Lilly and Company, Grünenthal, Hexal, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB, Grant/research support from: AbbVie, Amgen, Biogen, Fresenius, GSK, Hexal, Novartis, and Pfizer, Florian Haas Consultant of: AbbVie, Celgene, Novartis, and Pfizer, Grant/research support from: AbbVie, BMS, Celgene, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, and Sanofi Genzyme, Elke Riechers Consultant of: AbbVie, Chugai, Novartis, Janssen and UCB, Grant/research support from: AbbVie, Chugai, Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB, Ulrich Prothmann Grant/research support from: AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Chugai, Glaxo Smith Kline, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, SOBI, and UCB, Daniela Adolf Employee of StatConsult and may own stock or options, Ulf Soppa Employee of AbbVie and may own stock or options, Konrad Götz Employee of AbbVie and may own stock or options, Alexander Rössler Employee of AbbVie and may own stock or options, Björn Fritz Employee of AbbVie and may own stock or options, Klaus Krüger Grant/research support from: AbbVie, Biogen, BMS, Celltrion, Gilead, Hexal, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB.

RA.05

Bonn PULSA: PULmonales Screening bei Arthritis - Prävalenz pulmonaler Manifestationen bei neu diagnostizierter rheumatoider Arthritis, Psoriasis Arthritis und peripherer Spondyloarthritis

Charlotte Behning[4], Marcel Weber[1 1], Peter Brossart[2], Valentin Schäfer[2 2], Lone Winter[2 2], Dirk Skowasch[1 1 2], Daniel Kütting[3 5]

[1]Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik II – Kardiologie, Angiologie und Pulmonologie, Bonn, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik III – Onkologie, Hämatologie, klinische Immunologie und Rheumatologie, Bonn, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Bonn, Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Bonn, Deutschland
[4]Universitätsklinikum Bonn, Institut für medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, Bonn, Deutschland
[5]Radiologie, Bonn, Deutschland

Einleitung:

Die zunehmende Morbidität und Mortalität bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen kann auf das häufig beobachtete, aber unzureichend pathophysiologisch untersuchte und verstandene Phänomen der extraartikulären pulmonalen Manifestationen zurückgeführt werden (1). Ziel der Bonn-PULSA Studie ist es, die Prävalenz klinischer und subklinischer pulmonaler Manifestationen bei Patienten mit neu diagnostizierter rheumatoider Arthritis (RA), Psoriasis Arthritis (PsA) und peripherer Spondyloarthritis (pSpA) zu untersuchen und verschiedene klinische Parameter hinsichtlich ihrer Eignung zur Detektion von Risikopatienten zu bewerten.

Methoden:

Diese Querschnittsuntersuchung umfasst einen diagnostischen Prüfplan, bestehend aus einem anamnestischen Fragebogen, einer körperlichen Basisuntersuchung, einer Bodyplethysmographie mit CO-Diffusionskapazität (DLCO), einem 6-Minuten Gehtest, verschiedenen Laborparametern und einer Röntgenaufnahme des Thorax (RöTh) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der arthritischen Erkrankung.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 54 ambulante Arthritispatienten (26 RA, 24 PsA, 4 pSpA) und 26 Kontrollprobanden in die Studie eingeschlossen. Pulmonale Anomalien, im Sinne eines morphologisch auffälligen RöTh, konnten bei 19 Patienten (38,0%) diagnostiziert werden, von denen 36,8 % eine klinische Symptomatik

wie Husten und/oder Dyspnoe aufwiesen. Bei 63,2 % handelte es sich jedoch um subklinische, asymptomatische pulmonale Anomalien (siehe Abbildung 1). Das Durchschnittsalter der Patienten mit Lungenbeteiligung (57,0 ± 12,8 Jahre) unterschied sich von dem der Patienten ohne Lungenbeteiligung (43,9 ± 14,3 Jahre) (p=0,002). Ein erhöhter Rheumafaktor (>14 IU/ml) zeigte einen Zusammenhang sowohl mit der Manifestation der RA (p=0,002) als auch mit dem Vorliegen einer pulmonalen extraartikulären Manifestationen (p=0,008). Weiterhin erwies sich der Zusammenhang zwischen arthritischer Krankheitsaktivität, erfasst mittels des Disease Activity Scores (DAS28CRP), und RöTh-Befund als signifikant (p=0,011). Ein DAS28CRP von weniger als 3,2, welcher auf eine regrediente arthritische Krankheitsaktivität hinweist, deutete auf Normalbefund im RöTh hin.

Schlussfolgerung:

Die Prävalenz von pulmonalen Anomalien lag bei über 1/3, wovon circa 2/3 einem subklinischen, asymptomatischen Charakter zuzuweisen sind. Dieser große Anteil asymptomatischer Risikopatienten unterstreicht die Notwendigkeit der Etablierung eines Lungenscreenings bei der Erstdiagnose von Arthritiden. Zur Reduktion von Morbidität und Mortalität erwiesen sich die Erfassung des RF sowie des DAS28CRP als potente Screening-Ansätze.

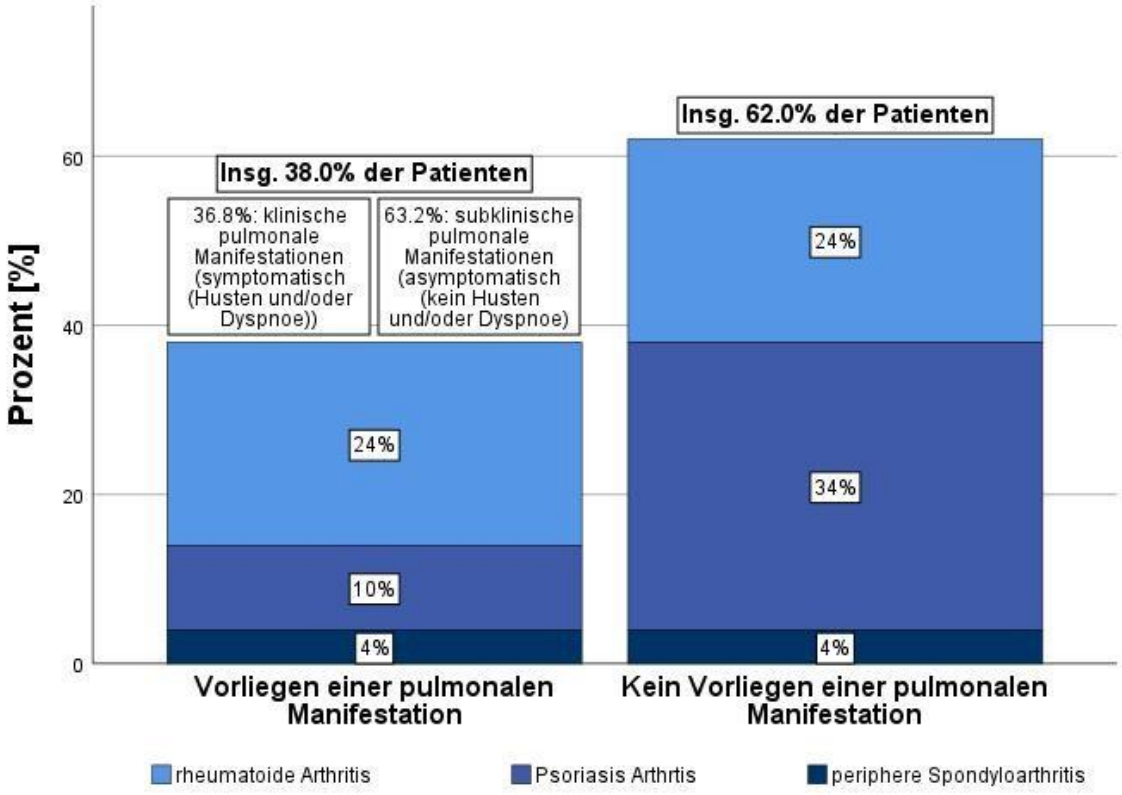
Quellenangaben:

1 Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. Clinics in chest medicine 2019; 40(3):545–60. Available from: URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6994971/.

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

Abbildung 1: Prävalenz pulmonaler Manifestationen in Bezug zur Symptomatologie


Prozent [%]
60
40
20
0
Insg. 38.0% der Patienten
36.8%: klinische pulmonale Manifestationen (symptomatisch (Husten und/oder Dyspnoe))
63.2%: subklinische pulmonale Manifestationen (asymptomatisch (kein Husten und/oder Dyspnoe)
24%
10%
4%
Insg. 62.0% der Patienten
24%
34%
4%
Vorliegen einer pulmonalen Manifestation
Kein Vorliegen einer pulmonalen Manifestation
rheumatoide Arthritis
Psoriasis Arthrtis
periphere Spondyloarthritis

RA.06

Bonn PULSA: PULmonales Screening bei Arthritis - Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis Arthritis und peripherer Spondyloarthritis

Valentin Schäfer[1 1], Lone Winter[1 1], Peter Brossart[1 1], Daniel Kütting[3], Marcel Weber[2 2], Charlotte Behning[4], Dirk Skowasch[2 2]

[1]Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik III – Onkologie, Hämatologie, klinische Immunologie und Rheumatologie, Bonn, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik II – Kardiologie, Angiologie und Pulmonologie, Bonn, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Bonn, Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Bonn, Deutschland
[4]Universitätsklinikum Bonn, Institut für medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, Bonn, Deutschland

---

Einleitung:

Die Lebensqualität von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen wird durch Schlafstörungen, einem häufig beobachteten Phänomen, negativ beeinträchtigt. Die Prävalenz von Schlafstörungen liegt bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bei etwa 50 bis 70 % (1). Nicht erholsame Schlafmuster führen zu übermäßiger Tagesschläfrigkeit, einer verminderten körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, Depressionen, Konzentrationsstörungen sowie zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Unfallgefahr (2). Ziel der Bonn-PULSA Studie ist es, die Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS), einschließlich obstruktiver und zentraler Schlafapnoe (oSA, zSA), bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Psoriasis Arthritis (PsA) und peripherer Spondyloarthritis (pSpA) zu untersuchen sowie den Zusammenhang zwischen einer Verschlechterung der Schlafqualität und ausgewählten klinischen Parametern zu bewerten.

Methoden:

Diese Querschnittsuntersuchung umfasste einen anamnestischen Fragebogen zu soziodemografischen Merkmalen, eine Einstufung der arthritischen Krankheitsaktivität mittels des Disease Activity Scores (DAS28CRP), eine Bewertung der Tagesschläfrigkeit mittels der Epworth Sleepiness Scale (ESS) und eine kardiorespiratorische Polygraphie (RPG) zur Detektion von SBAS.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 54 Arthritispatienten (26 RA, 24 PsA, 4 pSpA) und 28 Kontrollprobanden rekrutiert. Die Prävalenz einer Schlafapnoe lag in der Bonn-PULSA-Studie bei 39,7 %, wobei das Verhältnis von oSA zu zSA 3:1 betrug. Allerdings wurde eine Schlafapnoe bei Arthritispatienten (39,5 %) und

Kontrollprobanden (40,0 %) etwa gleich häufig diagnostiziert (Abbildung 1). Das männliche Geschlecht (p=0,013) sowie ein höheres Alter von etwa 55 Jahren (p<0,001) erwiesen sich als signifikante Risikofaktoren für das Vorliegen einer Schlafapnoe. Darüber hinaus unterschieden sich die Probanden mit einer Schlafapnoe von den Probanden ohne eine Schlafapnoe in Bezug auf den Body-Mass-Index (p=0,085), den positiven Raucherstatus (p=0,191) und die arthritische Krankheitsaktivität, erfasst mittels DAS28CRP (p=0,275). 42,3 % der Probanden mit einer Schlafapnoe wiesen eine exzessive Tagesschläfrigkeit auf, welche anhand der ESS eingestuft wurde (p=0,024).

Schlussfolgerung:

Trotz der annähernd äquivalenten Prävalenz von SRBD bei Arthritis-Patienten und Kontrollprobanden, ist beim Vorliegen einer exzessiven Tagesschläfrigkeit, des männlichen Geschlechts und eines Alters von ca. 55 Jahren das Risiko für die Manifestation einer Schlafapnoe erhöht. Die Erfassung des ESS-Scores hilft zur Einschätzung des klinischen Risikos. Die frühzeitige Diagnose einer SBAS kann die physische und psychische Lebensqualität von Arthritispatienten verbessern.

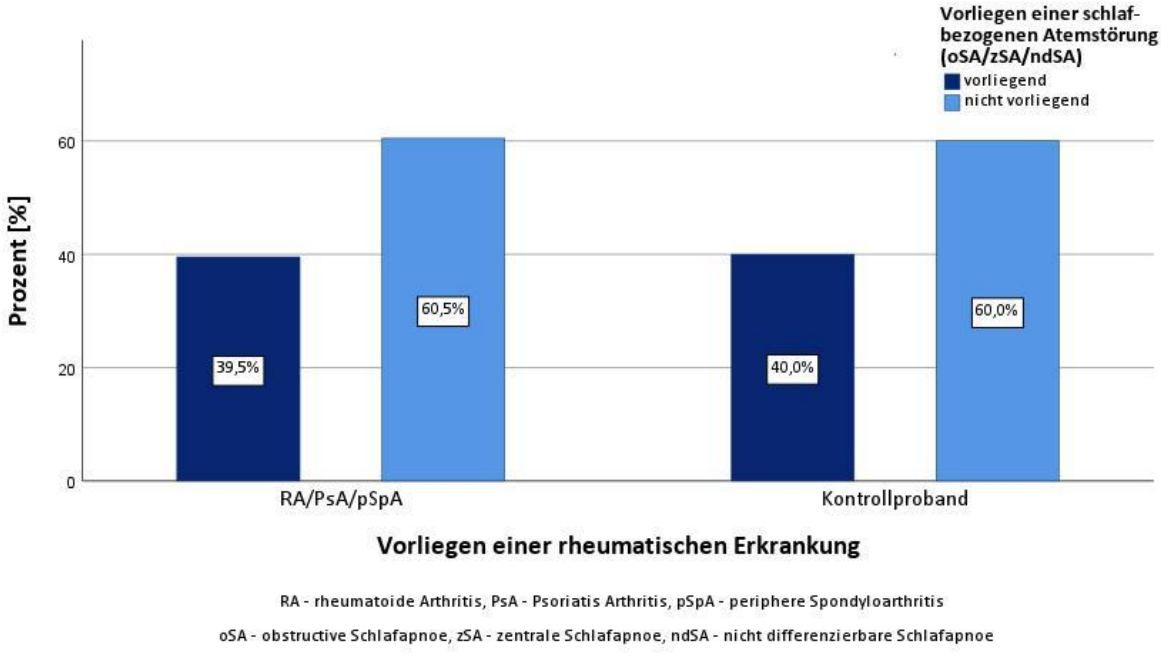
Quellenangaben:

1 Bourguignon C, Labyak SE, Taibi D. Investigating sleep disturbances in adults with rheumatoid arthritis. Holistic nursing practice 2003; 17(5):241–9. Available from: URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14596374/.
2 Randerath W. Schlafbezogene Atmungsstörungen: Obstruktive und zentrale Schlafapnoe. Springer Medizin Verlag GmbH & Springer Verlag GmbH, Teile von SpringerNature 2014 Dec 22 [cited 2022 Nov 4]. Available from: URL: https://www.springermedizin.de/emedpedia/dgim-innere-medizin/schlafbezogene-atmungsstoerungen-obstruktive-und-zentrale-schlafapnoe?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1_397.

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

Abbildung 1: Prävalenz schlafbezogener Atemstörungen



RA.07

Negative Assoziation von erhöhten Harnsäurewerten mit erniedrigter Knochenmineraldichte in prä-, aber nicht in postmenopausalen Frauen mit rheumatoider Arthritis

Sandra Hermann[1], Andriko Palmowski[1], Burkhard Muche[1], Kay-Geert Hermann[2], Edgar Wiebe[1], Frank Buttgereit[1]

[1]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für klin. Immunologie und Rheumatologie, Berlin, Deutschland
[2]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Radiologie, Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

Die rheumatoide Arthritis (RA) stellt als chronisch-entzündliche Erkrankung einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose bei Männern und Frauen dar. Der Einfluss der Harnsäure auf den Knochenstoffwechsel bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist unklar. Höhere Harnsäurespiegel wurden mit höheren T-Werten und weniger Knochenbrüchen bei postmenopausalen Frauen in Verbindung gebracht. Diese Analyse beschäftigte sich mit der Frage, wie sich der Harnsäurespiegel auf die Knochenmineraldichte und die Entwicklung einer Osteoporose bei Patientinnen mit RA auswirkt und ob es dabei einen Einfluß der Menopause gibt.

Methoden:

Rh-GIOP ist eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie zu Glucocorticoid-induzierter Osteoporose bei PatientInnen mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. Alle Frauen mit einer RA wurden in die Analyse einbezogen. Zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen den Harnsäurespiegeln und den minimalen T-Werten, die an der Lendenwirbelsäule, der Gesamthüfte oder dem Oberschenkelhals gemessen wurden, wurde eine lineare Regression mit Adjustierung für verschiedene Störfaktoren genutzt. Ein Interaktionsterm wurde einbezogen, um unterschiedliche Zusammenhänge bei prä- und postmenopausalen Frauen zu bewerten.

Ergebnisse:

Bei 165 Patientinnen mit RA war der Menopausenstatus dokumentiert: 16 waren prämenopausal (Alter 40,3±7,8) und 149 postmenopausal (Alter 64,5±9,7). Postmenopausale Patientinnen hatten wie erwartet niedrigere T-Werte als prämenopausale Patientinnen. In der Analyse der Gesamtstichprobe war die Harnsäure nicht mit den T-Werten assoziiert (Regression -0,08; p=0,43), aber unter Einbeziehung des Interaktionsterms stellte sich heraus, dass die Harnsäure bei prämenopausalen Frauen stark negativ mit den T-Werten assoziiert war (Slope -1.02; p=0.008, **Figure 1**).

Schlussfolgerung:
Die Harnsäurespiegel scheinen bei prämenopausalen, nicht aber bei postmenopausalen Frauen mit RA negativ mit der Knochenmineraldichte assoziiert zu sein. Dies könnte auf eine unterschiedliche Wirkung der Harnsäure auf den Knochenstoffwechsel in Abhängigkeit vom Hormonstatus der Frauen zurückzuführen sein. Als Limitation ist zu beachten, dass die Stichprobengröße bei prämenopausalen Frauen mit RA relativ klein war. Daher sollten diese Ergebnisse in einer unabhängigen größeren Kohorte überprüft werden.

Interessenskonflikte:
Förderung: Rh-GIOP wurde bzw. wird unterstützt durch Amgen, Biogen, BMS, Chugai, Generic Assays, GSK, Hexal, Horizon Therapeutics, Lilly, Medac, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, und Sanofi-Genzyme.
Sandra Hermann erhielt Honorare von Abbvie und Novartis.
Andriko Palmowski Section for Biostatistics and Evidence-Based Research, the Parker Institute, Bispebjerg, Frederiksberg Hospital, Denmark
Burkard Muche erhielt Honorare von Amgen, Galapagos Biopharm, Stadapharm und UCB Pharma.
Kay-Geert A. Hermann erhielt Honorare von Abbvie, MSD, Pfizer, Novartis.
Edgar Wiebe erhielt Honorar und Reisezuwendungen von Medac und Novartis
Frank Buttgereit erhielt Honorare und Reisezuwendungen von Abbvie, Horizon Therapeutics und Pfizer

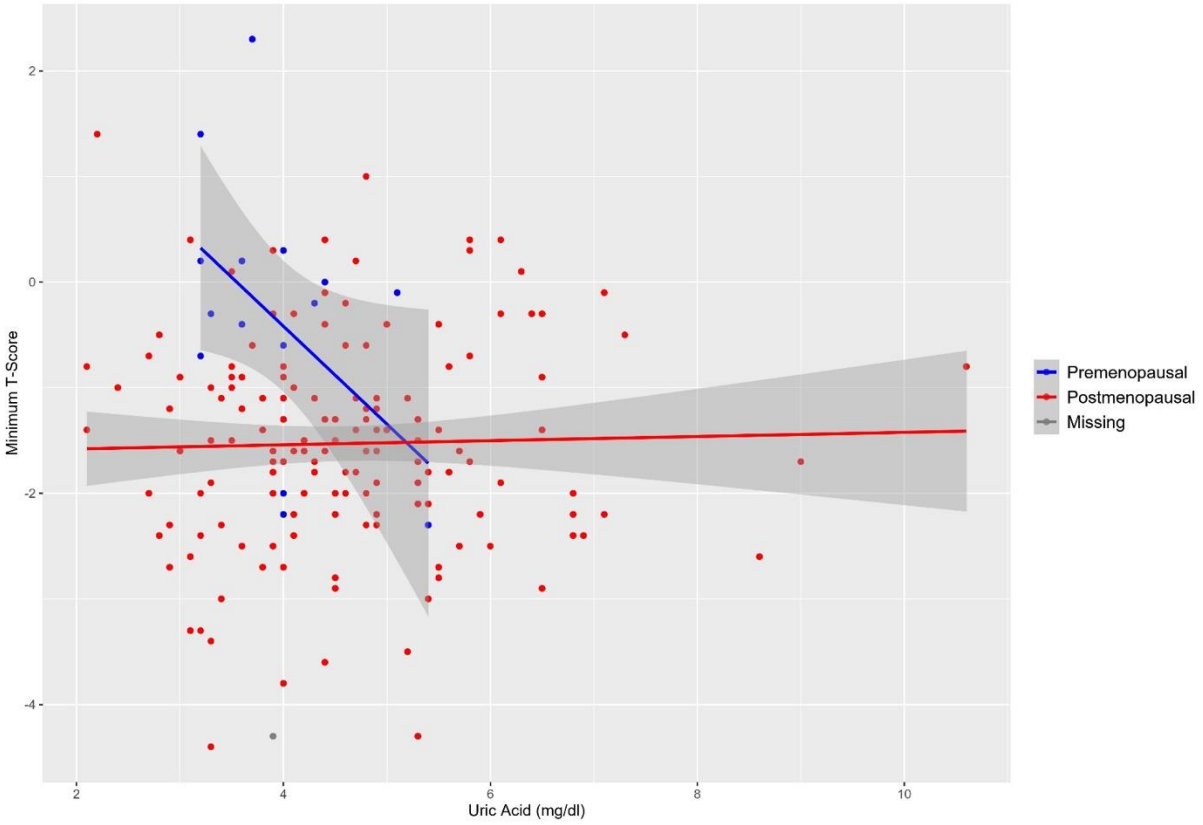


Figure 2. Scatterplot des minimalen T-Scores und Harnsäurelevel bei Frauen mit rheumatoider Arthritis, stratifiziert bzgl. des menopausalen Status. Die grau schraffierte Fläche um die Regressionslinie markiert das Konfidenzintervall von 95%.

RA.08

Diagnostische Wertigkeit des löslichen Interleukin-33-Rezeptors bei rheumatoider Arthritis - eine Pilotstudie

Inga Claus[1], Meike Hoffmeister[2], Daniel Patschan[1], susann patschan[3]

[1]Städtisches Klinikum Brandenburg GmbH, Brandenburg an der Havel, Deutschland
[2]Institut für Biochemie, Brandenburg, Deutschland
[3]Innere Medizin 1, Brandenburg, Deutschland

Einleitung:
Die lösliche Isoform des Interleukin-33-Rezeptors (sST-2) wurde bislang als *outcome*-Prädiktor bei akuter Herzinsuffizienz (AHF – acute heart failure) sowie akuter Nierenschädigung (AKI – acute kidney injury) identifiziert. Erhöhte Serumspiegel von Interleukin-33 wiederum wurden in diverse Autoimmunopathien inklusive der rheumatoiden Arthritis (RA) dokumentiert. In der vorliegenden Untersuchung wurde evaluiert, ob sich (I) sST-2 als Aktivitätsindikator der RA eignet und ob (II) der Parameter mit definierten kardiovaskulären Risikofaktoren bei Betroffenen assoziiert ist.

Methoden:
Die Untersuchung wurde als retrospektive, observationale, monozentrische Kohortenstudie aufgelegt. Eingeschlossen wurden Pat. mit gesicherter rheumatoider Arthritis (RA) nach ACR / EULAR 2010. Folgende Parameter wurden erfasst: Nachweis von RF bzw. anti-CCP, CRP, DAS28, VAS, FFH, Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften großen und kleinen Gelenke, tgl. Prednisolon-Dosis, NSAR-Einnahme, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, Cholesterin, LDL, HDL, Lp(a), HbA1C, antihypertensive Medikation, diverse Laborparameter. Quantifizierung von sST-2 mittels ELISA.

Ergebnisse:
Insgesamt wurden 148 Individuen in die Studie eingeschlossen. Serum sST-2 zeigte sich bei Männern signifikant höher als bei Frauen sowie gleichfalls in höheren Konzentrationen bei Diuretika-therapierten und diabetischen Individuen. Der Marker korrelierte positiv zu drei Surrogatmarkern: CRP, Kreatinin, HbA1C, negative Korrelationen bestanden hingegen zu Gesamt-Cholesterin sowie zu LDL. Die sST-2 Serumkonzentrationen waren über 6 VAS-Kategorien signifikant inhomogen verteilt.

Schlussfolgerung:
Der Marker sST-2 korreliert nicht mit etablierten klinischen Aktivitäts-Indices der rheumatoiden Arthritis (DAS28, VAS, Anzahl betroffener Gelenke), zudem zeigen sich zwischen seropositiven und -negativen Individuen mit RA keine signifikanten Differenzen. Die Korrelationen mit Serum-Kreatinin, proatherogenen Lipiden (Gesamt-Cholesterin, LDL) und HbA1C deuten potentiell auf einen additiven diagnostischen Wert des Markers zur kardiovaskulären Risikostratifizierung bei rheumatoider Arthritis hin.

RA.09

A Multinational, Prospective, Observational Study in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Baricitinib, Targeted Synthetic or Biologic Disease-Modifying Therapies: 12 Month Time to Discontinuation, Effectiveness and Patient Reported Outcome Data from the European Cohort

Rieke Alten[1], Gerd Rüdiger Burmester[2], Marco Matucci Cerinic[3], Marco Matucci Cerinic[4], Andrew Östör[5], Liliana Zaremba-Pechmann[6], Marta Herrera[7], Kathy Gibson[8], Jens Gerwien[8], Bruno Fautre[9], Bruno Fautrel[10]

[1]Schlosspark Klinik, Berlin, Deutschland
[2]Charité Universitätsmedizin , Berlin, Deutschland
[3]IRCCS San Raffaele Hospital, Miland, Italy
[4]University of Florence and Division of Rheumatology AOUC, Florence , Italy
[5]Monash University and Emeritus Research, Cabrini Hospital, Melbourne, Australia
[6]HaaPACS GmbH, Schriesheim, Deutschland
[7]Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, United States
[8]Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis , United States
[9]Pitie Salpetriere Hospital, Paris, France
[10]Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Paris , France

---

Einleitung:

Baricitinib (BARI), an oral selective JAK 1/2 inhibitor, is approved for treating adults with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis (RA). This analysis reports time to discontinuation in the European (France, Germany, Italy, Spain, UK) subgroup of the RA-BE-REAL study, treated with either BARI, biologic (b) disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) or any other targeted synthetic (ts)DMARDs, as well as, the effectiveness of RA treatment, at 12 months (M).

Methoden:

In the two cohorts, patients were initiated with BARI 2-mg or 4-mg (cohort A), or any bDMARD or tsDMARD (b/tsDMARDs; cohort B). At 12M, response rates for remission, low disease activity (LDA), moderate disease activity (MDA) or high disease activity (HDA) were determined using the Clinical Disease Activity Index (CDAI). Quality of life using the EQ-5D-5L and patient reported outcome (PRO) measures for pain (pain visual analogue scale; VAS) and physical functioning (Health Assessment Questionnaire Disability Index; HAQ-DI) were also assessed.

Ergebnisse:

This analysis involved 1073 adult RA patients with a mean age (standard deviation; SD) of 59.1 (13.2) (cohort A) and 57.0 (13.9) yrs (cohort B), respectively, and a mean disease duration (SD) of 10.0 (9.1) (cohort A) and 8.9 (9.6) yrs (cohort B), respectively. At baseline, 50.9% patients in cohort A and 31.2% in cohort B initiated treatment as a monotherapy. At 12M, 26.7% patients in cohort A and 44.1% in cohort B had discontinued treatment. The most common reason for discontinuation in both cohorts was primary non-response. At 12M, 24.1% patients in cohort A and 16.6% in cohort B achieved CDAI remission. The mean CDAI reduction was -14.5 and -12.0, respectively in cohorts A and B. Mean reductions from baseline in physician global assessment (PhGA) and in patient global assessment (PGA) were -3.4 and -2.5, respectively in cohort A and -3.0 and -2.1, respectively in cohort B. Improvements from baseline in EQ-5D-5L, HAQ-DI, and pain (VAS) were reported in both cohorts at 12M. The mean pain (VAS) reduction from baseline was -24.6 and -19.3 in cohort A and cohort B, respectively.

Schlussfolgerung:

The majority of BARI-treated patients were in remission or had low disease activity and continued treatment at 12M.

Offenlegungserklärung:

Previously presented at European Alliance of Associations for Rheumatology - EULAR 2022.

RA.10

Time to Discontinuation and Effectiveness of Baricitinib in Rheumatoid Arthritis: 12-Month European Data from a Multinational, Prospective, Observational Study

Rieke Alten[1], Gerd R Burmester[2], Marco Matucci-Cerinic[3], Marco Matucci-Cerinic[4], Andrew Östör[5], Liliana Zaremba-Pechmann[6], Tamas Treuer[7], Khai Jing Ng[7], Kathryn A Gibson[7], Bruno Fautrel[8], Bruno Fautrel[9]

[1]Schlosspark-Klinik, Berlin , Deutschland
[2]Charité Universitätsmedizin , Berlin, Deutschland
[3]University of Florence, Florence , Italy
[4]IRCCS San Raffaele Hospital, Miland, Italy
[5]Cabrini Hospital, Monash University & Emeritus Research, Melbourne, Australia
[6]HaaPACS GmbH, Schriesheim, Deutschland
[7]Eli Lilly and Company, Indianapolis, United States
[8]Pitie Salpetriere Hospital, Paris , France
[9]Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Paris , France

---

Einleitung:

This analysis reports time-to-discontinuation and effectiveness in rheumatoid arthritis (RA) patients enrolled in RA-BE-REAL study in Europe following 12M of either baricitinib (BARI), biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARD) or other targeted synthetic tsDMARD, after starting that treatment for first time.

Methoden:

Cohort-A patients initiated BARI (2-mg/4-mg as monotherapy or in combination with any csDMARD) while cohort-B patients initiated any bDMARD (tumour necrosis factor inhibitors [TNFi] or non-TNFi bDMARD) or any other tsDMARD for the first time. Response rates were determined by the Clinical Disease Activity Index (12M).

Ergebnisse:

At 12M, similar percentages of patients discontinued 2-mg (25.4%) and 4-mg (26.9%) BARI monotherapy (24.7%) or combination therapy (28.8%). In cohort-B, 42.2% /44.7% /52.3% of patients using TNFi/non-TNFi/any other tsDMARD, discontinued treatment at 12M. In both cohorts, b/tsDMARD naïve patients were least likely to discontinue treatment. Those with more than two previous b/tsDMARD treatments were most likely to discontinue. The most common reasons for discontinuation were primary non-response (Cohort-A: 6.3%; Cohort-B: TNFi/non-TNFi: 8.3%/10.6%,

any other tsDMARD: 10.6%) and adverse events (Cohort-A: 6.3%; Cohort-B: TNFi/non-TNFi: 5.1%/7.5%, any other tsDMARD; 13.6%). At 12M, remission rates were 21.8%, 18.0%, 4.0%, and 18.2% for those on monotherapy BARI, TNFi, non-TNFi, and any other tsDMARD, respectively. For combination therapy, remission rates were 26.2%, 19.0%, 15.9%, and 13.6% for BARI, TNFi, non-TNFi, and any other tsDMARD treated patients, respectively. At 12M, 31.8% and 36.0% of patients in cohort-A and -B, respectively, reported ongoing steroid use, a reduction of 25.9% and 18.0%, respectively, from baseline.

Schlussfolgerung:

Despite an older and more bDMARD experienced population, discontinuation rates were lower while remission was higher for BARI-treated patients than cohort-B. Discontinuation rate was consistent irrespective of BARI dose (either monotherapy or combination). Discontinuation rates increased with number of previous b/tsDMARD in both cohorts, with numerically lower discontinuation rates for BARI-treated patients.

Offenlegungserklärung:

Previously presented at American College of Rheumatology/ARP - 2022 Annual Scientific Meeting.

RA.11

Einfluss von Leflunomid medac 15 mg Filmtabletten auf den DAS28 bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis in der klinischen Routinepraxis: eine multizentrische, prospektive, nichtinterventionelle Studie

Siegfried Wassenberg[1], Michael Tribanek[2], Miguel Hattesohl[3]

[1]Rheumazentrum Ratingen, Ratingen, Deutschland
[2]medac GmbH, Wedel, Deutschland
[2]medac GmbH, Wedel, Deutschland

Einleitung:

Leflunomid (LEF) ist zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver rheumatoider Arthritis (RA) in den Dosisstärken 10, 15 und 20 mg zugelassen, wobei LEF20 eine bessere Wirksamkeit und LEF10 ein günstigeres Sicherheitsprofil aufweist[1]. Die Wirksamkeit von LEF15 scheint vergleichbar mit LEF20[2,3]. Studiendaten zur Anwendung, Effektivität und Verträglichkeit von LEF15 im klinischen Alltag fehlen.

Methoden:

Dies war eine multizentrische, prospektive, nichtinterventionelle Studie bei Patienten mit aktiver RA in der klinischen Routinepraxis. Primäres Studienziel war die Untersuchung der Veränderung des Disease Activity Score 28 (DAS28) nach 24 Wochen Therapie mit LEF15. Daten wurden an 30 deutschen Studienzentren zu Behandlungsbeginn, nach 8–12 und 24 Wochen erhoben und nach klinischen Ausgangsszenarien analysiert.

Ergebnisse:

254 Patienten wurden analysiert (mittleres Alter: 63,8 Jahre; 74,4% weiblich). Szenario 1 (S1) beinhaltete 154 Patienten mit moderater bis hoher Krankheitsaktivität (DAS28 >3,2) bei Einschluss; Hauptgrund der Behandlung mit LEF15 war unzureichendes Ansprechen der bisherigen Therapie (70,1%). Szenario 2 (S2) beinhaltete 82 Patienten mit entweder niedriger Krankheitsaktivität (DAS28 ≤3,2) oder Remission (DAS28 <2,6) bei Einschluss; Hauptgrund der Behandlung mit LEF15 war der Versuch einer Therapiedeeskalation bei klinischer Remission oder niedriger Krankheitsaktivität (64,7%) unter LEF20.
Bis Woche 24 erreichten die Patienten aus S1 (mittlerer DAS28-Ausgangswert: 5,27) im primären Endpunkt eine klinisch relevante mittlere Reduktion des DAS28 um 1,52 Score-Punkte (95%-KI: -1,77; -1,27). 35,1% der Patienten erreichten niedrige Krankheitsaktivität und 22,8% Remission; 73,7% erzielten gute oder mäßige Verbesserungen gemäß EULAR-Response-Kriterien.

Therapieziel in S2 war der Erhalt eines DAS28 von ≤3,2. Zu Woche 24 wurde bei diesen Patienten eine statistisch signifikante, allerdings klinisch nicht relevante mittlere Erhöhung des DAS28 um 0,34 (95%-KI: 0,04-0,64) Score-Punkte beobachtet (mittlerer Ausgangswert: 2,42). 81,1% der Patienten wiesen höchstens niedrige Krankheitsaktivität auf, 52,8% (gegenüber 48,8% zur Basisvisite) waren in Remission und bei 22,6% wurde ein Flare (Anstieg des DAS28 ≥0,6) beobachtet.
Bezüglich der Sicherheit wurden keine relevanten Auffälligkeiten festgestellt.

Schlussfolgerung:

Insgesamt belegen die Daten die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von LEF15 in der klinischen Routinepraxis bei Patienten mit aktiver RA: sowohl bei moderater oder hoher Krankheitsaktivität, beispielsweise zur Intensivierung des vorbestehenden Therapieregimes, als auch bei niedriger Krankheitsaktivität, z. B. zur Deeskalation einer erfolgreichen LEF20-Vorbehandlung auf LEF15.

Quellenangaben:

1 Poór G, Strand V. Rheumatology (Oxford). 2004;43(6):744–9.
2 Mladenovic V, et al. Arthritis Rheum. 1995;38(11):1595–603.
3 Weber W, Harnisch L. Arthritis Rheum. 1997;40 Suppl: 153

Offenlegungserklärung:

Diese Studie wurde von medac GmbH finanziert. Dr. Miguel Hattesohl und Michael Tribanek sind Mitarbeiter der medac GmbH. Dr. Siegfried Wassenberg erhielt in seiner Funktion als medizinischer Leiter ein Beratungshonorar von medac GmbH.

RA.12

Real-World Utilisation and Switching Between Janus Kinase Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis in the Australian OPAL Dataset

Sabina Ciciriello[1], Sabina Ciciriello[2], Geoffrey Littlejohn[1], Geoffrey Littlejohn[3], Tamas Treuer[4], Kathryn A Gibson[4], Kathryn A Gibson[5], Kathryn A Gibson[6], Peter Youssef[1], Peter Youssef[7], Peter Youssef[8], Paul Bird[1], Paul Bird[6], Catherine O'Sullivan[1], Tegan Smith[1], Claire T. Deakin[1], Claire T. Deakin[9], Claire T. Deakin[10], Kathrin Riegel[11]

[1]OPAL Rheumatology Ltd, Sydney, Australia
[2]Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia
[3]Department of Medicine, Monash University, Clayton, Australia
[4]Eli Lilly Australia Pty Ltd, Sydney, Australia
[5]Liverpool Hospital, Liverpool, Australia
[6]University of New South Wales, Kensington, Australia
[7]Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia
[8]University of Sydney, Sydney, Australia
[9]Centre for Adolescent Rheumatology Versus Arthritis at University College London, University College London Hospitals, London , Vereinigtes Königreich
[10]National Institute of Health Research Biomedical Centre at Great Ormond Street Hospital, London , Vereinigtes Königreich
[11]Lilly Deutschland Gmbh, Bad Homburg , Deutschland

Einleitung:

In Australia, there has been rapid uptake of the three JAK inhibitors (JAKi) approved in rheumatoid arthritis (RA): tofacitinib (TOF; available since October-2015), baricitinib (BARI, Sept-2018) and upadacitinib (UPA; May-2020). This study describes time to switch, switch patterns, concomitant csDMARDs, and reason for switch, in patients who initiated TOF/BARI/UPA as first-line, second-line, or third-line therapy and subsequently switched to an alternative JAKi/TNFi/other bDMARD.

Methoden:

OPAL dataset is a collection of deidentified, aggregated clinical data derived from the electronic medical records of 112 rheumatologists in Australia, captured at point of care in custom-built software (Audit4, S4S Pty Ltd, Sydney).
Eligible patients (aged 18-95 years) had a physician diagnosis of RA and initiated a JAKi between 1-Oct-2015 and 30-Sept-2021.

Ergebnisse:

In overall population (N=5,900; BARI[n=1,875], TOF[n=3,662], UPA[n=1,814]), median persistence was comparable for BARI, TOF and UPA where there was sufficient follow up, and persistence was longest for patients who initiated a JAKi in first-line therapy (median survival, months (95% CI): BARI[n=545], 33.6 (25.7, not reached [NR]); TOF[n=1408], 34.9 (30.9, 40.7); UPA[n=459], NR). JAKi-to-JAKi switching was observed across all lines of therapy; however, patients switching from first-line TOF and UPA were more likely to switch to a TNFi (50.4% and 70.2%) than an alternative JAKi (30.6% and 15.8%, respectively). In later lines of therapy, switching from JAKi-to-TNFi was less frequent, and bDMARDs with other mechanisms of action were more common. When switching from first-line, 22.8% patients were receiving UPA as monotherapy vs 35.6% BARI- and 37.6% TOF-treated patients. Use of monotherapy increased in second and third-line across all agents. 'Lack of efficacy' was the most common reason for switching, and a small proportion of patients initiating JAKi experienced adverse reaction prompting discontinuation.

Offenlegungserklärung:

- This study was conducted independently by OPAL Rheumatology Ltd with financial support provided by Eli Lilly & Company.
- Previously presented at American College of Rheumatology/ARP - 2022 Annual Scientific Meeting.

RA.13

Inzidente Malignomerkrankungen in RA-Patient:innen der rheumatologischen Routineversorgung

Martin Schäfer[1], Yvette Meissner[1], Bernhard Manger[2], Sylvia Berger[3], Karin Rockwitz[4], Anne Regierer[1], Anja Strangfeld[1 5]

[1]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Deutschland
[2]Wissenschaftlicher Beirat, Erlangen, Deutschland
[3]Rheumatologin, Naunhof, Deutschland
[4]Rheumatologin, Goslar, Deutschland
[5]Charité -Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Einleitung:

Im Jahr 2021 veröffentlichten die europäischen und US-amerikanischen Arzneimittelbehörden EMA und FDA Warnungen hinsichtlich des mit dem Januskinase-Inhibitor (JAKi) Tofacitinib assoziierten Malignomrisikos und verlangten Änderungen im Labelling. Grund hierfür waren die Ergebnisse der Post-Authorisation Safety Study Oral Surveillance (OS) [1].
Ziele der Auswertung war, in Patient:innen mit rheumatoider Arthritis (RA) unter Behandlung mit JAKi, Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNFi), Abatacept (ABA), Rituximab (RTX), Interleukin-6-Inhibitoren (IL6i) oder konventionell-synthetischen Antirheumatika (csDMARDs – bionaiv) in der rheumatologischen Routineversorgung beobachtete inzidente Malignomerkrankungen zu analysieren.

Methoden:

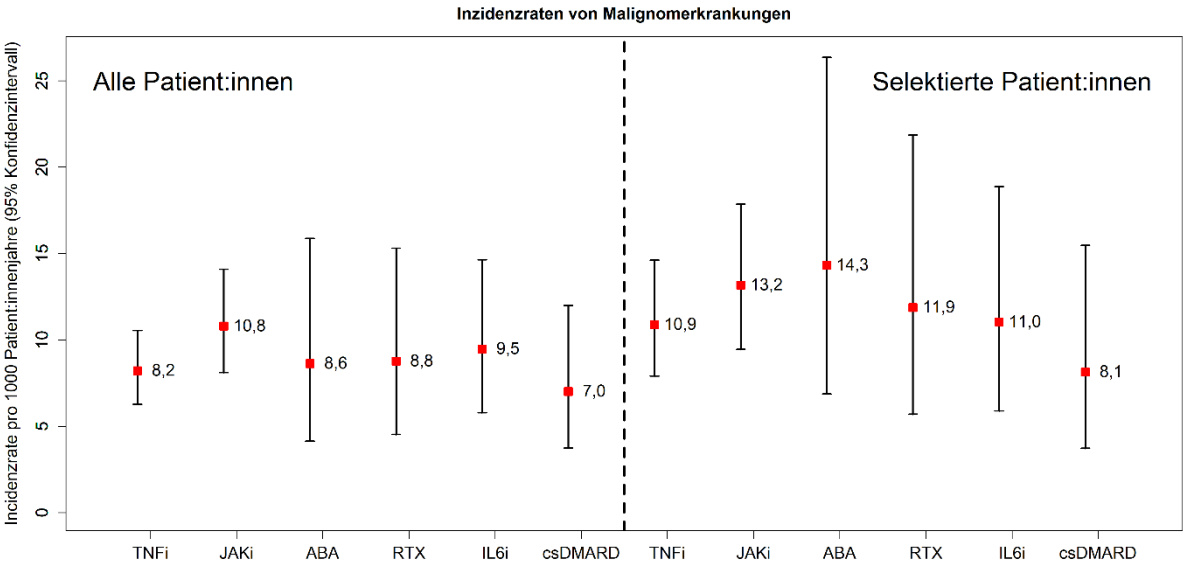
Für die Analyse wurden Behandlungsepisoden (01/2017 - 04/2022) von Patient:innen ohne vorherige Malignomerkrankungen berücksichtigt, die in das Biologikaregister RABBIT eingeschlossen wurden. Inzidenzraten (IR) von Malignomerkrankungen (ohne nicht-melanozytären Hautkrebs) pro 1000 Patient:innenjahre (PJ) mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) und adjustierten Hazardraten (HR) wurden für alle sowie für gemäß der OS-Einschlusskriterien selektierten Patient:innen (Alter ≥ 50 Jahre und ≥ 1 kardiovaskulärer Risikofaktor) berechnet. Die Andersen-Gill-Regressionsanalyse wurde mit einem 6-Monats-Risikofenster angewendet und mittels stabilisierter und winsorisierter Gewichte (inverse Wahrscheinlichkeitsgewichtung) für Alter, Geschlecht, Rauchen, Krankheitsaktivität, Vortherapien, Komorbiditäten und den Einrichtungstyp (Klinik vs. Praxis) adjustiert. Fehlende Werte wurden mittels Mehrfachimputation ersetzt.

Ergebnisse:
Es wurden 2763 JAKi-, 3403 TNFi-, 744 ABA-, 834 RTX-, 1125 IL6i- und 1130 csDMARD-Therapiebeginne dokumentiert. Patient:innen mit einem JAKi-Beginn waren weniger oft Männer und (mit Ausnahme von RTX) etwas älter und hatten eine längere RA-Krankheitsdauer (Tabelle). Der Anteil mit positiven Autoantikörpern und die Anzahl der Vortherapien mit biologischen (b) oder zielgerichteten (ts) DMARDs war höher als in der TNFi- und csDMARD-Gruppe, aber niedriger als in der ABA- und RTX-Gruppe.
Tabelle: Patient:innencharakteristika zu Beginn einer Behandlungsepisode mit JAKi, TNFi, ABA, RTX, IL6i oder csDMARDs.

ALLE PATIENT:INNEN	**JAKi** n=2763	**TNFi** n=3403	**ABA** n=744	**RTX** n=834	**IL6i** n=1125	**csDMARD** n=1130
Alter	59,9	57,3	59,6	61,5	58,6	59,6
Männer	24%	26%	25%	30%	25%	27%
Krankheitsdauer	12,5	9,4	12,0	15,6	11,1	5,9
Rheumafaktor/ ACPA positiv	79%	74%	81%	92%	79%	67%
# b/tsDMARD-Vortherapien	2,7	1,0	2,7	5,1	2,5	0
DAS28-BSG	4,2	4,3	4,4	3,7	4,3	4,2
Anteil der vollen körper-lichen Funktionskapazität	65,2	69,3	63,0	64,4	65,5	72,8
# Komorbiditäten	2,2	1,8	2,4	2,5	2,0	1,5
Aktuelle Raucher:innen	26%	26%	27%	22%	26%	30%
SELEKTIERTE PATIENT:INNEN*	**JAKi** n=1665	**TNFi** n=1810	**ABA** n=444	**RTX** n=490	**IL6i** n=623	**csDMARD** n=645
Alter	64,5	63,7	64,9	66,0	63,5	64,7
Männer	27%	30%	29%	36%	28%	30%
Krankheitsdauer	13,5	10,2	13,1	16,0	11,9	6,4
Rheumafaktor/ ACPA positiv	79%	73%	81%	90%	78%	67%
# b/tsDMARD-Vortherapien	2,8	1,0	2,7	5,2	2,5	0
DAS28-BSG	4,3	4,5	4,5	3,8	4,4	4,3
Anteil der vollen körper-lichen Funktionskapazität	61,5	64,7	59,5	61,7	61,2	70,3
# Komorbiditäten	3,0	2,6	3,2	3,4	2,9	2,2
Aktuelle Raucher:innen	34%	37%	35%	28%	35%	38%

*Angabe als Mittelwert oder prozentualer Anteil. *Alter ≥ 50 Jahre und ≥ 1 kardiovaskulärer Risikofaktor (Bluthochdruck, Koronare Herzkrankheit, Diabetes, Hyperlipoproteinämie, aktuelles Rauchen)*
Es wurden 151 inzidente Malignomerkrankungen berichtet. Die IRs waren mit 7 - 11 Ereignissen pro 1000 PJs (10,8 Ereignisse pro 1000 PJ in JAKi-Patient:innen; 95% KI: 8,1 – 14,1, siehe Abbildung) in allen Therapiegruppen ähnlich. Für selektierte Patien:tinnen waren die IRs höher (13,2 Ereignisse pro 1000 PJ in JAKi-Patient:innen, 95% CI: 9,5 – 17,9). Für unselektierte Patient:innen konnte in Regressionsanalysen im Vergleich zu TNFi weder für JAKi (HR 1,07; 95% KI: 0,71 – 1,62), ABA (HR 0,73; 0,38 – 1,40), RTX (HR 0,86; 0,42 – 1,75), IL6i (HR 0,79; 0,44 – 1,40) noch csDMARDs (HR 2,07; 0,87 – 4,94) ein erhöhtes Risiko für Malignomerkrankungen nachgewiesen werden. Ergebnisse für selektierte Patient:innen waren ähnlich.

Abbildung: Inzidenzraten von Malignomerkrankungen (ohne nicht-melanozytären Hautkrebs) pro 1000 Patient:innenjahre und Behandlungsgruppe.



Schlussfolgerung:

Die IR für Malignomerkrankungen in selektierten Patient:innen, die in der Routineversorgung JAKi bekommen, war numerisch niedriger als die in OS für Tofacitinib berichtete. Ein erhöhtes Risiko für Malignome unter JAKi im Vergleich zu TNFi konnte nicht nachgewiesen werden, obwohl JAKi-Patient:innen älter waren und eine längere Krankheitsdauer sowie mehr b/tsDMARD-Vortherapien hatten. Weitere Analysen mit der Behandlungsdauer als Expositionsmaß sind wünschenswert.

Quellenangaben:

[1] PMID: 35081280

Offenlegungserklärung:

RABBIT wird derzeit gemeinsam von AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Fresenius Kabi, Galapagos, Hexal, Lilly, MSD, Pfizer, Samsung Bioepis, Sanofi Aventis, VIATRIS SANTE und UCB, sowie ehemals von Roche unterstützt. Die Studienleitung am DRFZ hat die volle akademische Freiheit.

RA.14

Pulmonary involvement in patients with Seropositive and ACPA positive Rheumatoid Arthritis – novel screening protocol for early detection of pulmonary involvement

Martin Hoffmann[1], Martin Welcker[2], Werner von Wulffen[1], Frank Reichenberger[1], Florian Popp[2]

[1]Augustinum Klinik München, Pneumologie, München, Deutschland
[2]MVZ für RHEUMATOLOGIE Dr. Martin Welcker GmbH, Planegg, Deutschland

---

Einleitung:

Seropositive and ACPA positive Rheumatoid Arthritis (RA) is associated with significant cardiovascular[1] and pulmonary comorbidity[2]. However, screening for early detection of pulmonary involvement especially intestitial lung disease (ILD) in patients with Seropositive and ACPA positive Rheumatoid Arthritis is not established yet.

Methoden:

Therefore, we used a noninvasive radiation-free approach to screen for pulmonary, pleural or vascular manifestation of the disease by means of pulmonary function test (PFT), cardiopulmonary exercise test (CPET), echocardiography and pleuro-pulmonary transthoracic ultrasound (LUS).

Ergebnisse:

A total of 43 patients (mean age 58.5 years, 81.4% female, 93.02% non-smokers) were included in the data analysis, as data collection was not yet completed at the time of abstract writing. With an average disease duration of 10.1 years, 34.88 % showed an erosive course with remission (average DAS28 ESR 2.3, average DAS28 CRP 2.2) respectively low disease activity (average CDAI 6.2, average SDAI 6.6), depending on the used disease activity score.
PFT showed in 3 patients (6.98%) a reduced forced vital capacity (FVC ≤80%) and in 14 patients (32.56%) a reduced CO-diffusion capacity (DLCOc-SB ≤80%). In 39% of patients, we found noticeable changes in LUS, 23% with an ILD-compatible pattern. ILD was supected in 13% having signs on LUS and additional PFT-changes.
Numerous other RA- and ILD-associated parameters were collected in the present study (table 1 and 2).
Other findings included tumor suspected pleural consolidation on ultrasound, severe aortic stenosis in bicuspid aortic valve, severe impaired diffusion capacity due to lung emphysema, pleural effusion and obstructive lung disease.
None of the patients showed signs of pulmonary vascular involvement or cardiac ischaemia on echocardiography or CPET.

Schlussfolgerung:

In conclusion screening of RA-patients for pulmonary involvement is feasible and detects a variety of cardiopulmonary comorbidities.

Quellenangaben:

1 Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Annals of the Rheumatic Diseases 2022; 81: 768 – 779.
2 Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. Eur Respir Rev 2021; 30: 210011 [DOI: 10.1183/16000617.0011-2021].

Offenlegungserklärung:

Disclosure statement:
The authors meet criteria for authorship as recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

Acknowledgement text on presentation:
This is an independent, investigator-initiated study supported by Boehringer Ingelheim, Germany. Boehringer Ingelheim has no role in the design, analysis or interpretation of the results in this study; Boehringer Ingelheim was given the opportunity to review the manuscript for medical and scientific accuracy as it relates to Boehringer Ingelheim substances, as well as intellectual property considerations.

Deskriptive Kennwerte: RA-ILD (Gesamtstichprobe, n = 43)

	n (valid)	% (valid)	n (NA)	% (NA)	Mean	95%CI (low)	95%CI (high)	SD	SE	Median	25% Quantile	75% Quantile	Min	Max
Age	43	100	0	0	58.5	55.1	61.9	11.3	1.7	57.0	51.5	68.5	28.0	79.0
Disease Duration (yrs)	43	100	0	0	10.1	7.3	12.9	9.4	1.4	6.0	3.0	16.0	1.0	35.0
BMI	43	100	0	0	25.3	23.9	26.7	4.7	0.7	24.1	22.3	27.8	16.8	39.8
ESR (mm/h)	43	100	0	0	10.6	9.0	12.2	5.2	0.8	10.0	10.0	10.0	2.0	28.0
CRP (mg/l)	43	100	0	0	3.7	3.2	4.2	1.7	0.3	2.9	2.9	3.3	2.9	11.7
DAS28 (CRP)	43	100	0	0	2.2	2.0	2.5	0.9	0.1	1.9	1.7	2.6	1.4	4.9
DAS28 (ESR)	43	100	0	0	2.3	2.0	2.6	0.9	0.1	2.0	1.8	2.8	0.6	5.1
CDAI	43	100	0	0	6.2	4.3	8.0	6.2	0.9	4.0	2.0	8.0	0.0	30.0
SDAI	43	100	0	0	6.6	4.7	8.4	6.2	0.9	4.3	2.8	8.3	0.3	30.3
RAID	43	100	0	0	2.3	1.9	2.7	1.3	0.2	2.2	1.3	3.0	0.0	6.3
RADAI	43	100	0	0	2.0	1.6	2.3	1.3	0.2	1.9	1.2	2.8	0.0	5.8
WHO-5	43	100	0	0	73.8	70.7	76.9	10.4	1.6	76.0	68.0	80.0	32.0	92.0
PHQ-4	43	100	0	0	0.6	0.2	1.0	1.4	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0
EQ-5D	43	100	0	0	0.9	0.9	0.9	0.1	0.0	0.9	0.9	1.0	0.7	1.0
MST	43	100	0	0	20.2	13.1	27.3	23.8	3.6	15.0	0.0	30.0	0.0	120.0
FFbh	43	100	0	0	86.4	82.6	90.1	12.5	1.9	88.9	77.8	100.0	47.2	100.0
FACIT-F	43	100	0	0	43.5	41.6	45.3	6.2	0.9	45.0	41.0	47.5	25.0	52.0

Table 1

Forced Vital Capacity 80%

Value	Frequency (n)	Proportion (%)	Proportion valid - cumulative (%)
FVC % <= 80	3	6.98	6.98
FVC % > 80	40	93.02	100.00
NA	0	0.00	NA

CO-diffusion capacity 80%

Value	Frequency (n)	Proportion (%)	Proportion valid - cumulative (%)
DLCOc % <= 80	14	32.56	35
DLCOc % > 80	26	60.47	100
NA	3	6.98	NA

Table 2

RA.15

Upadacitinib in the Treatment of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis in Real-World Practice: Patient Characteristics and Treatment Patterns from an Observational Cohort Study

Andrew Östör[1], Eugen Feist[2], Prodromos Sidiropoulos[3], Jérôme Avouac[4], Martin Rebella[5 6], Rajaie Namas[7], Bruno Frediani[8], Song-Chou Hsieh[9], Suzan Attar[10], Tianming Gao[11], Ivan Lagunes-Galindo[12], Tim Shaw[13]

[1]Cabrini Hospital, Monash University & Emeritus Research, Melbourne, Victoria, Australia
[2]Helios Department of Rheumatology and Clinical Rheumatology, Vogelsang-Gommern, Deutschland
[3]Faculty of Medicine, University of Crete, Crete, Greece
[4]Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin, AP-HP.Centre – Université Paris Cité, Paris, France
[5]Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay
[6]Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, MUCA,, Montevideo, Uruguay
[7]Medical Subspecialties Institute, Division of Rheumatology at Cleveland Clinic, Abu Dhabi, United Arab Emirates
[8]Santa Maria alle Scotte General Hospital, Siena, Italy
[9]National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan
[10]King Abdulaziz University, Jeddah , Saudi Arabia
[11]Data and Statistical Sciences, AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, United States
[12]Global Medical Affairs, AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, United States
[13]Abbvie Ltd, Maidenhead , Vereinigtes Königreich

Einleitung:

The JAK inhibitor upadacitinib (UPA) has demonstrated consistent efficacy and safety in clinical trials, both as monotherapy and in combination with csDMARDs, in the SELECT clinical trials in patients with moderate-to-severe RA.[1–6] However, less is known about the effectiveness of UPA in real-world settings thus UPHOLD (NCT04497597) - a multicountry, prospective, non-interventional, open-label, observational cohort study was designed. These baseline data from UPHOLD aim to provide insights into the types of patients in whom UPA treatment is initiated in everyday clinical practice.

Methoden:

Patients included in UPHOLD are aged ≥18 years with moderate-to-severe RA, as determined by the treating physician by whom the decision to initiate UPA, either as monotherapy or in combination with csDMARDs, was made prior to study entry. Patients were permitted to receive concomitant antirheumatic treatments (glucocorticoids [GCs], analgesics including NSAIDs). The study co-primary endpoints are the achievement of remission at 6 months and maintenance at 12 months following UPA initiation (**Figure 1**). Descriptive data are reported for the overall population.

Ergebnisse:

1,734 patients were enrolled in 19 countries across Europe, the Middle East, Latin America, and Asia–Pacific. Mean age was 57.0 years, 79.6% of patients were female, and mean disease duration was 11.4 years (**Table 1**). 68.8% of patients were RF positive and 63.5% ACPA positive. Mean (standard deviation [SD]) Clinical Disease Activity Index (CDAI), Disease Activity Score in 28 joints with CRP (DAS28-CRP), and HAQ Disability Index (HAQ-DI) over the past week were 25.6 (12.8), 4.5 (1.3), and 1.3 (0.7), respectively. Prior bDMARD use was reported in 56.5% of patients, most of whom had received >1 therapy, and prior JAKi use was reported in 16.5% of patients. 34.2% of patients received UPA in combination with a csDMARD, 74.7% of these patients received MTX. There were 34.5% of patients receiving concomitant GCs.

Schlussfolgerung:

Based on this descriptive analysis, patients initiating UPA treatment in real-world settings have long disease duration and moderate-to-high disease activity. Just over half of patients have a history of bDMARD exposure; around one-third of patients receive UPA in combination with a csDMARD, most commonly MTX.

Quellenangaben:

1. Burmester GR, et al. Lancet 2018;391:2503–12.
2. Smolen JS, et al. Lancet 2019;393:2303–11.
3. Fleischmann R, et al. RMD Open 2022;8(1):e002012.
4. Genovese MC, et al. Lancet 2018;391:2513–24.
5. van Vollenhoven R, et al. Arthritis Rheumatol 2020;72:1607–20.
6. Rubbert-Roth A, et al. N Engl J Med 2020;383:1511–21.

Offenlegungserklärung:

Andrew Östör has served as a consultant and/or on advisory boards for AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen, Lilly, Novartis, Paradigm, Pfizer, Roche, and UCB.
Eugen Feist has received honoraria and research grants from AbbVie, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, and Sobi.
Prodromos Sidiropoulos has received honoraria and research grants through the University of Crete Special Research Account.
Jérôme Avouac has received honoraria from AbbVie, Biogen, Bristol Myers Squibb, Fresenius Kabi, Galapagos, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Nordic Pharma, Novartis, Pfizer, Roche-Chugai, Sandoz, and Sanofi. He has received research grants from Bristol Myers Squibb, Fresenius Kabi, Novartis (Dreamer), and Pfizer (Passerelle).
Martin Rebella has received honoraria and/or support to participate in academic events from AbbVie, Bayer, Pfizer, and Roche.
Rajaie Namas, Song-Chou Hsieh, and **Suzan Attar** have no conflicts of interest to declare.
Bruno Frediani has received financial support from AbbVie, Abiogen, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chiesi, Galapagos, Lilly Italia, MSD, Novartis, Pfizer, and Sandoz.
Tianming Gao, **Ivan Lagunes-Galindo,** and **Tim Shaw** are AbbVie employees and may own AbbVie stock or options.

AbbVie funded this study; contributed to its design; participated in data collection, analysis, and interpretation of the data; and participated in the writing, review, and approval of the abstract. AbbVie and the authors thank all study investigators for their contributions and the patients who participated in this study. No honoraria or payments were made for authorship. Medical writing support was provided by Susan Dyas MSc, on behalf of 2 the Nth (Cheshire, UK), and was funded by AbbVie.

Figure 1. UPHOLD study design

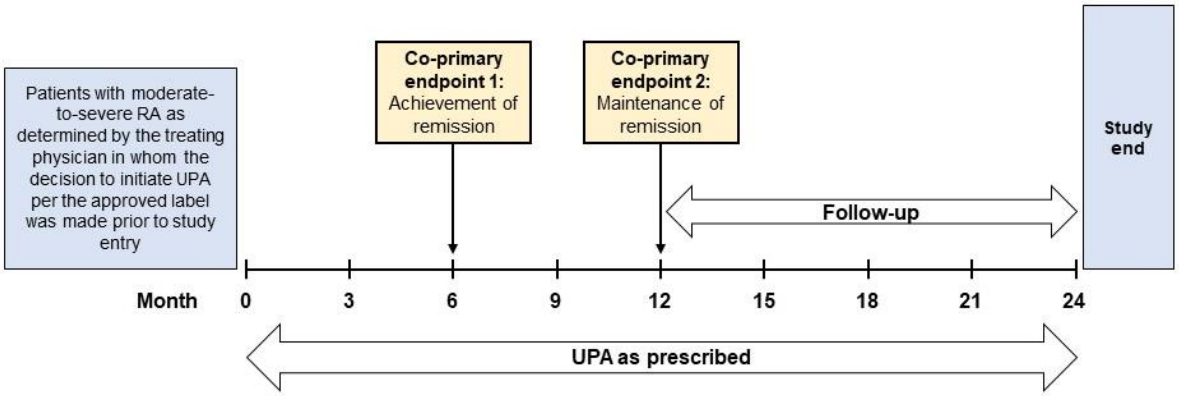


Table 1. Demographics and key baseline disease characteristics[a]

Parameter, mean (SD)[b]	Patients (N=1,734)
Female, n (%)	N=1,716 1366 (79.6)
Age, years	N=1,716 57.0 (12.8)
Race, White, n (%)	N=1,713 1195 (69.8)
BMI, kg/m²	N=1,642 27.0 (5.5)
BMI, n (%)	N=1,642
<25 kg/m²	657 (40.0)
≥25 kg/m²	985 (60.0)
Smoking status, n (%)	N=1,694
Current smoker	314 (18.5)
Former smoker	354 (20.9)
Never smoker	1,026 (60.6)
Vaccination status, n (%)	N=1,734
Varicella-zoster	85 (4.9)
Seasonal influenza	362 (20.9)
Streptococcus pneumoniae	350 (20.2)
≥1 dose of SARS-CoV-2	855 (49.3)
Other	141 (8.1)
Duration of RA diagnosis, years	N=1,706 11.4 (19.2)
≥1 extra-articular manifestation of RA, n (%)	N=1,285 148 (11.5)
Presence of erosions on X-ray, n (%)	N=1,707 710 (41.6)
RF positive, n (%)	N=1,126 775 (68.8)
ACPA positive, n (%)	N=931 591 (63.5)
Type of prior RA therapy, n (%)[c]	N=1,697
csDMARDs	
1	568 (33.5)
2	399 (23.5)
≥3	252 (14.8)
bDMARDs	
1	372 (21.9)
2	290 (17.1)
≥3	297 (17.5)
tsDMARDs (JAKis)	
1	258 (15.2)
2	19 (1.1)
≥3	3 (0.2)
GCs	
1	299 (17.6)
2	33 (1.9)
≥3	26 (1.5)
Other	
1	55 (3.2)
2	6 (0.4)
≥3	0
Concomitant GCs, n (%)	598 (34.5)
Most common concomitant csDMARDs, n (%)	
MTX	443 (25.5)
Leflunomide	104 (6.0)
Hydroxychloroquine	86 (5.0)
Chloroquine	4 (0.2)
Azathioprine	3 (0.2)
SJC28	N=1,594 5.5 (5.1)
TJC28	N=1,594 8.0 (6.4)
DAS28-CRP	N=1,129 4.5 (1.3)
DAS28-ESR	N=993 4.8 (1.4)
SDAI	N=1,084 27.1 (14.2)
CDAI	N=1,202 25.6 (12.8)
Patient's global assessment of pain over last week	N=1,298 6.2 (2.3)
Morning stiffness over past week	N=1,295 5.7 (2.8)
PtGA (VAS 0–100)	N=1,255 58.3 (25.1)
PhGA (NRS 0–10)	N=1,510 5.7 (2.3)
HAQ-DI over past week	N=1,273 1.3 (0.7)
FACIT-F over past week	N=1,293 28.6 (11.4)
TBQ	N=1,244 31.0 (27.7)

[a]Data are accurate as of May 11, 2022.

[b]Unless otherwise specified.

[c]Patients may have received >1 prior RA therapy and be counted more than once.

ESR, Erythrocyte sedimentation rate; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; NRS, numeric rating scale; PhGA, Physician's Global Assessment of disease activity; PtGA, Patient's Global Assessment of disease activity; SDAI, Simplified Disease Activity Index; SJC28, swollen joint count in 28 joints; TBQ, Treatment Burden Questionnaire; TJC28, tender joint count in 28 joints; tsDMARD, targeted synthetic DMARD; VAS, visual analog scale.

RA.16

Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib unter klinischen Alltagsbedingungen sowie Ergebnisse aus Patientensicht bei erwachsenen Patienten mit Rheumatoider Arthritis (4. Interimsanalyse ESCALATE-RA)

Klaus Krüger[1], Ulrich Prothmann[2], Thilo Klopsch[3], Olaf Behmer[4], Min-Jean Hsieh[4], Jürgen Jobst[4], Pascal Klaus[4], Thomas Meng[4]

[1]Rheumatologisches Praxiszentrum München, München, Deutschland
[2]Knappschaftsklinikum Saar, Püttlingen, Deutschland
[3]Rheumatologische Praxis, Neubrandenburg, Deutschland
[4]Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Deutschland

Einleitung:

ESCALATE-RA Studie ist die erste nicht-interventionelle, prospektive Studie in Deutschland, die den Einsatz des oralen Januskinase-Inhibitors Tofacitinib zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis untersucht. Ziel ist die Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Therapieumstellung.

Methoden:

Bis zum 31.01.2023 (Stichtag) wurden 1521 Patienten aus 88 Zentren eingeschlossen. Erwachsene für eine Tofacitinib-Therapie geeignete Patienten werden von Beginn der Behandlung an quartalsweise standardisiert dokumentiert und bleiben auch nach Therapieumstellung in der Studie.
Diese Interimsanalyse umfasst Patienten, die nach 24 Monaten die Abschlussvisite M24 erreichten und entweder eine Tofacitinib Mono- oder Kombinationstherapie (mit Methotrexat) erhielten. Eine Mono- bzw. Kombinationstherapie bedeutet, dass diese Behandlungsform für mindestens 60% der Beobachtungszeit durchgeführt wurde.

Ergebnisse:

Zum Stichtag hatten 606 Patienten die M24-Visite erreicht, wovon 59,6% der Patienten eine Mono- und 40,4% eine Kombinationstherapie erhielten.
Zur M24-Visite erreichten 66,4% der Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-4 BSG≤3,2) und 42,3% eine Remission (DAS28-4 BSG<2,6). Hinsichtlich der Wirksamkeitsparameter, wie niedrige Krankheitsaktivität und Remission, erzielten Patienten mit Mono- bzw. Kombinationstherapie ähnliche Ergebnisse (Tab. 2).
Zur M24-Visite gaben Patienten sowohl mit Mono- als auch Kombinationstherapie eine deutliche und vergleichbare Reduktion der Schmerzsymptomatik (VAS) an. Bei beiden Gruppen zeigte sich eine gesteigerte Funktionsfähigkeit (FFbH), die unter Kombinationstherapie etwas höher war. Zudem

berichteten Patienten zur M24-Visite über eine Verkürzung der Morgensteifigkeitsdauer, eine gesteigerte Lebensqualität (EuroQoL EQ-5D-3L) und weniger Fatigue (FACIT, Tab. 2).
Während der Behandlung traten bei 61,1% der Patienten unerwünschte Ereignisse (UEs) auf. Die Häufigkeit von UEs war unter Mono- und Kombinationstherapie vergleichbar (59,0% vs. 64,1%). Die UEs von besonderem Interesse traten insgesamt selten auf, waren jedoch tendenziell häufiger bei Patienten mit einer Kombinationstherapie zu beobachten. 14,7% der Patienten brachen die Tofacitinib-Behandlung aufgrund von UEs ab (Tab. 3).

Schlussfolgerung:

Diese Interimsanalyse zeigt, dass eine Tofacitinib- Mono- und Kombinationstherapie mit MTX eine vergleichbare Wirksamkeit aufweisen und zu einer deutlichen Reduktion der Arthritisschmerzen und anderer von den Patienten berichteten Parametern (PROs) führen. UEs traten in beiden Behandlungsgruppen mit einer ähnlichen Häufigkeit auf.

Offenlegungserklärung:

Die Studie ESCALATE-RA (ClinicalTrials.gov; NCT03387423) wird durch die Pfizer Pharma GmbH finanziert. Datenanalyse und Medical Writing wurden von *AMS* Advanced Medical Services GmbH, durchgeführt und von der Pfizer Pharma GmbH finanziert. Der Beobachtungsplan sowie die Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurden der zuständigen Ethikkommission zur Beratung vorgelegt und die Studiendurchführung gemäß AMG §67 Abs. 6 der zuständigen Bundesoberbehörde angezeigt.

Disclosures:

K. Krüger: Beratend tätig für Abbvie, Biogen, BMS, Boehringer, Celgene, Gilead, Hexal, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis; Vortragender für Abbvie, Biogen, BMS, Boehringer, Celltrion, Gilead, Janssen, Medac, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi-Aventis, UCB, Rheumaakademie, Update GmbH – U. Prothmann: Keine – T. Klopsch: Anteilseigner von Amgen, Evotec, Johnson & Johnson, Morphosys, Novo Nordisk; Sonstige: AbbVie, BMS, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, UCB – M-J. Hsieh: Beschäftigte der Pfizer Pharma GmbH – O. Behmer: Anteilseigner und Beschäftigter der Pfizer Pharma GmbH – J. Jobst: Anteilseigner und Beschäftigter der Pfizer Pharma GmbH – P. Klaus: Beschäftigter der Pfizer Pharma GmbH – T. Meng: Anteilseigner und Beschäftigter der Pfizer Pharma GmbH

Tab. 1. Demographische sowie klinische Daten zu Baseline - SAS (M24)

Parameter	M24 Monotherapie* (N=361) n/n_{ges} (%)	M24 Kombinationstherapie* (N=245) n/n_{ges} (%)	M24 Total (N=606) n/n_{ges} (%)
Alter in Jahren [Mittelwert (SD)]	60,60 (12,11)	57,66 (10,53)	59,41 (11,58)
Geschlecht			
weiblich	283/361 (78,4%)	173/245 (70,6%)	456/606 (75,2%)
Prognosefaktoren			
Erkrankungsdauer in Jahren [Mittelwert (SD)]	10,44 (9,91)	10,04 (9,08)	10,28 (9,58)
Moderate bis schwere RA	336/361 (93,1%)	235/245 (95,9%)	571/606 (94,2%)
ACPA positiv	203/359 (56,5%)	134/245 (54,7%)	337/604 (55,8%)
Rheumafaktor positiv	226/361 (62,6%)	169/245 (69,0%)	395/604 (65,2%)
Vorbehandlung unmittelbar vor Beginn der Tofacitinib-Therapie			
Glukokortikoide	242/361 (67,0%)	162/245 (66,1%)	404/606 (66,7%)
csDMARD	232/361 (64,3%)	214/245 (87,3%)	446/606 (73,6%)
bDMARD	175/361 (48,5%)	130/245 (53,1%)	305/606 (50,3%)
Begleitmedikation			
Glukokortikoide	263/361 (72,9%)	188/245 (76,7%)	451/606 (74,4%)
csDMARD	67/361 (18,6%)	244/245 (99,6%)	311/606 (51,3%)
Methotrexat	52/361 (14,4%)	244/245 (99,6%)	296/606 (48,8%)

ACPA = Antikörper gegen citrullinierte Proteine; bDMARD = biological disease-modifying antirheumatic drug; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; N = Gesamtzahl der Patienten mit M24-Visite; n_{ges} = Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n = Anzahl der zutreffenden Patienten; RA = Rheumatoide Arthritis; SD = Standard Deviation; *Patienten, die mindestens 60% ihrer Beobachtungszeit mit Tofacitinib in Mono- bzw. Kombinationstherapie mit MTX behandelt wurden

SAS (M24): alle Patienten, die mindestens eine Dosis Tofacitinib erhalten haben und bei denen die M24-Visite erfolgt ist.

Tab. 2. Krankheitsaktivität und Patient Reported Outcomes unter Tofacitinib-Therapie - SFAS (M24)

	M24 Monotherapie* (N=286)	M24 Kombinations-therapie* (N=191)	M24 Total (N=477)
Niedrige Krankheitsaktivität [n/n_{bas}, (%)]			
DAS28-4 (BSG) ≤3,2			
BL	34/167 (20,4%)	14/134 (10,4%)	48/301 (15,9%)
M12	153/224 (68,3%)	113/161 (70,2%)	266/385 (69,1%)
M24	129/193 (66.8%)	100/152 (65,8%)	229/345 (66,4%)
Remission [n/n_{bas}, %]			
DAS28-4 (BSG) <2,6			
BL	20/167 (12,0%)	9/134 (6,7%)	29/301 (9,6%)
M12	106/224 (47,3%)	81/161 (50,3%)	187/385 (48,6%)
M24	79/193 (40,9%)	67/152 (44,1%)	146/345 (42,3%)
Funktionsfähigkeit [Mittelwert (SD), (n_{bas})]			
Morgensteifigkeit [min]			
BL	67,61 (71,19), (167)	69,21 (59,26), (124)	68,29 (66,26), (291)
M12	38,78 (36,35), (143)	45,43 (47,13), (97)	41,47 (41,09), (240)
M24	33,57 (32,61), (129)	42,32 (48,23), (84)	37,02 (39,64), (213)
Functional Ability Questionnaire Hannover (FFbH)			
BL	63,07 (23,07), (208)	63,39 (23,79), (152)	63,21 (23,34), (360)
M12	70,39 (22,65), (249)	74,30 (23,07), (166)	71,95 (22,87), (415)
M24	70,56 (22,43), (224)	74,55 (22,87), (152)	72,17 (22,66), (376)
Health-related Quality of Life [Mittelwert (SD), n_{bas}]			
EuroQoL EQ-5D-3L Gesamtwert			
BL	0,58 (0,19), (207)	0,57 (0,20), (151)	0,58 (0,20), (358)
M12	0,69 (0,17), (248)	0,73 (0,17), (164)	0,71 (0,17), (412)
M24	0,71 (0,18), (221)	0,72 (0,20), (150)	0,71 (0,19), (371)
Arthritisschmerz VAS Skala			
BL	53,68 (24,80), 206	53,81 (26,68), (153)	53,74 (25,58), (359)
M12	29,87 (23,09), (250)	28,73 (24,00), (165)	29,41 (23,43), (415)
M24	28,96 (23,75), (224)	29,56 (26,78), (152)	29,20 (24,98), (376)
FACIT Fatigue Skala			
BL	31,06 (10,82), (205)	32,40 (10,01), (150)	31,63 (10,49), (355)
M12	36,07 (10,38), (246)	38,08 (10,10), (161)	36,87 (10,30), (407)
M24	36,51 (10,97), (221)	38,88 (10,68), (147)	37,46 (10,90), (368)

BL = Baseline; BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP = C-reaktives Protein; DAS28-4 = disease activity score in 28 joints based on 4 variables; M12/ M24 = Visite nach 12/ 24 Monaten; N = Gesamtzahl der Patienten mit M24-Visite; n_{bas} = Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n = Anzahl der zutreffenden Patienten; SD = Standard Deviation; SFAS = Secondary Full Analysis Set (only while patients were taking Tofacitinib);
*Patienten, die mindestens 60% ihrer Beobachtungszeit mit Tofacitinib in Mono- bzw. Kombinationstherapie mit MTX behandelt wurden

Tab.3. Sicherheit - SAS (M24)

	M24 Monotherapie* (N=361) n/N (%)	M24 Kombinations-therapie* (N=245) n/N (%)	M24 Total (N=606) n/N (%)
Patienten mit Unerwünschten Ereignissen*			
UEs	213 (59,0%)	157 (64,1%)	370 (61,1%)
Schwerwiegende UEs	61 (16,9%)	39 (15,9%)	100 (16,5%)
UEs, die zum Abbruch der Tofacitinib Behandlung führten	50 (13,9%)	39 (15,9%)	89 (14,7%)
Ausgewählten UEs			
Schwerwiegende Infektionen[1]	12 (3,3%)	11 (4,5%)	23 (3,8%)
Herpes Zoster[2]	18 (5,0%)	11 (4,5%)	29 (4,8%)
Neoplasien exkl. NMSC	3 (0,8%)	3 (1,2%)	6 (1,0%)
NMSC[3]	2 (0,6%)	2 (0,8%)	4 (0,7%)
Tiefe Beinvenenthrombose[4]	1 (0,3%)	1 (0,4%)	2 (0.3%)
Lungenembolie[5]	1 (0,3%)	2 (0,8%)	3 (0,5%)
Myokardiale Ischämie[6]	1 (0,3%)	0	1 (0,2%)
Schlaganfall / TIA[7]	2 (0,6%)	1 (0,4%)	3 (0,5%)
Infektionen gesamt	84 (23,3%)	63 (25,7%)	147 (24,3%)
Herpes Zoster	17 (4,7%)	8 (3,3%)	25 (4,1%)
Nasopharyngitis	9 (2,5%)	15 (6,1%)	24 (4,0%)
Atemwegsinfektionen	12 (3,3%)	9 (3,7%)	21 (3,5%)
Schwerwiegenden Infektionen	12 (3,3%)	11 (4,5%)	23 (3,8%)
Herpes Zoster	1 (0,3%)	2 (0,8%)	3 (0,5%)
Pneumonie	1 (0,3%)	2 (0,8%)	3 (0,5%)
COVID-19 Pneumonie	2 (0,6%)	0 (0,0%)	2 (0,3%)

COVID-19= Coronavirus disease 2019; CRP = C-reaktives Protein; DAS28-4 = disease activity score in 28 joints based on 4 variables; N = Gesamtzahl der Patienten mit M24-Visite; n_{Daten} = Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n = Anzahl der zutreffenden Patienten; NMSC = nicht-melanozytärer Hautkrebs; SAS = Safety Analysis Set; TIA = transitorische ischämische Attacke; UE = unerwünschtes Ereignis,

[1]SAEs in System Organ Class ‚Infections and Infestations'
[2]Preferred Term (PT): Herpes zoster, Ophthalmic herpes zoster
[3]PT: Basal cell carcinoma, Skin cancer, Bowen's disease
[4]PT: Deep vein thrombosis, Venous thrombosis limb, Thrombosis
[5]PT: Pulmonary embolism
[6]PT: Myocardial infarction, Myocardial ischemia
[7]PT: Cerebrovascular accident, Ischaemic cerebral infarction, Transient ischaemic attack

RA.17

Baseline characteristics, effectiveness, patient-reported outcomes and safety in 242 patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with filgotinib in Germany: up to 6-month interim results from a prospective observational study (FILOSOPHY)

Daniel Nagel[9], Michael Fiene[8], Ouafia Bouzid[4], Jan Brandt-Jürgens[2], Gerd-Rüdiger Burmester[1], Klaus Krüger[10], Thomas Debray[5], Ioana Andreica[3], Maren Sieburg[7], Francesco De Leonardis[6]

[1]Charité–Universitätsmedizin Berlin, Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Deutschland
[2]Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Berlin, Deutschland
[3]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Rheumatology, Herne, Deutschland
[4]Galapagos NV, Medical Affairs, Mechelen, Belgium
[5]Galapagos NV, Statistics, Mechelen, Belgium
[6]Galapagos GmbH, Medical Affairs, Basel, Schweiz
[7]Rheumatology Magdeburg, Magdeburg, Deutschland
[8]Rheumazentrum Greifswald, Greifswald, Deutschland
[9]Galapagos Biopharma Germany GmbH, Medical Affairs, Munich, Deutschland
[10]Rheumatological Practice Center, Munich, Deutschland

Introduction:

A prospective, observational European study of filgotinib for the treatment of RA in a real-world setting is ongoing. We report baseline characteristics and up to 6-month effectiveness and safety data from the German cohort.

Methods:

In the FILOSOPHY study (NCT04871919), patients with RA are treated with filgotinib for the first time in daily practice. We assessed Disease Activity Score in 28 joints–C-reactive protein (DAS28-CRP) and the proportion of patients with a minimal clinically important difference (MCID) from baseline in pain (≤–10 mm; visual analog scale [VAS]) and fatigue (≥4.0; Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue [FACIT-Fatigue] scale). The incidence of adverse events was assessed in patients ≥65 years old and/or with ≥1 cardiovascular risk factor, and those aged <65 years without cardiovascular risk factors.

Results:

As of 30 June 2022, 242 patients had been treated. Mean (standard deviation) age was 57.3 (10.9) years; 75.2% were female (Table). Most patients (92.1%) received filgotinib 200 mg. 65.7% received filgotinib monotherapy (with/without glucocorticoids); 33.1% received filgotinib plus conventional

synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs). 92.1%, 50.8% and 19.8% had received prior csDMARDs, biologic DMARDs or targeted synthetic DMARDs, respectively. DAS28-CRP improved over time (Figure); at Month 6, 58.3% achieved DAS28-CRP remission. An MCID in VAS pain and FACIT-Fatigue was achieved by 42.7% and 47.4% of patients, respectively, at Week 1 and 73.2% and 56.5% of patients, respectively, at Month 3.
Of 185 patients aged ≥65 years and/or with ≥1 cardiovascular risk factor, 31 (16.8%) had infections (9.2% COVID-19; 0.5% herpes zoster) and 2 (1.1%) had cardiac disorders (angina pectoris and tachycardia); there were no malignancies. Of 57 patients aged <65 years without cardiovascular risk factors, 11 (19.3%) had infections (10.5% COVID-19; 3.5% herpes zoster) and 1 had malignancy (myeloproliferative neoplasm); no cardiac disorders occurred.

Conclusion:

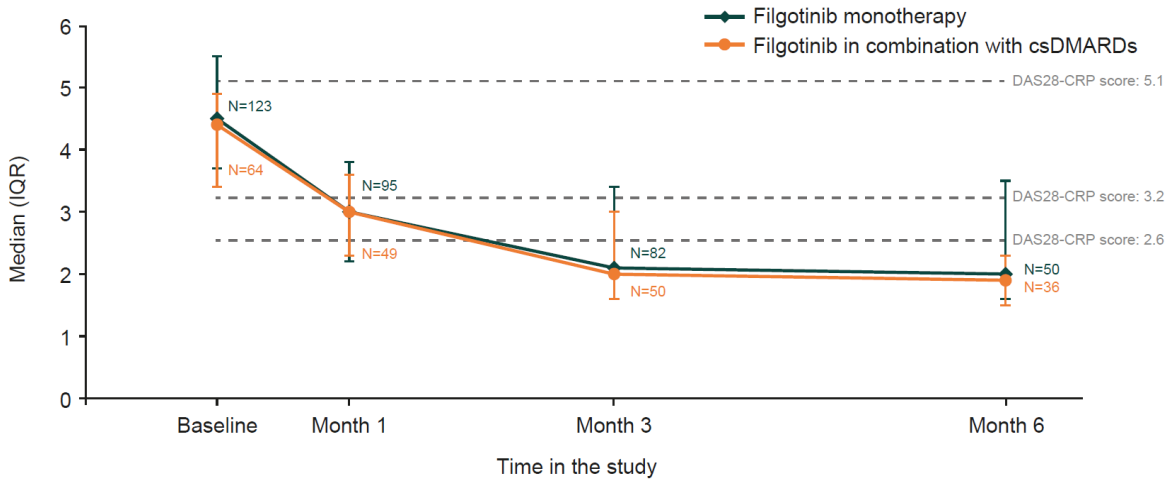
Interim 6-month data from the German cohort of FILOSOPHY indicate rapid improvement with filgotinib as early as Week 1 for pain and fatigue and Month 1 for disease activity. Results suggest filgotinib is similarly effective as monotherapy or with csDMARDs; however, no formal testing was applied. No unexpected safety signals or deaths occurred. Long-term follow-up is needed to further evaluate disease outcomes and safety.

Table. Baseline characteristics and cardiovascular risk factors

Baseline demographics/ cardiovascular risk factors	**All filgotinib-treated patients (N=242)**	**≥65 years and/or with ≥1 cardiovascular risk factor (n=185)**	**<65 years and no cardiovascular risk factors (n=57)***
Female sex, n (%)	182 (75.2)	136 (73.5)	46 (80.7)
Age, years, mean (SD)	57.3 (10.9)	59.5 (10.5)	50.0 (9.0)
Rheumatoid factor positive and/or anti-citrullinated protein antibody positive, n (%)	96 (39.7)	71 (38.4)	25 (43.9)
Missing data, n (%)	121 (50.0)	93 (50.3)	28 (49.1)
Body mass index, kg/m^2, mean (SD)	27.9 (5.5) n=232	28.3 (5.4) n=179	26.4 (5.9) n=53
RA disease duration, years, mean (SD)	9.3 (9.1) n=241	9.6 (9.6) n=184	8.1 (7.1) n=57
Tender joint count 28, mean (SD)	7.6 (6.7) n=235	7.6 (6.7) n=182	7.4 (6.6) n=53
Swollen joint count 28, mean (SD)	5.5 (5.4) n=232	5.6 (5.6) n=180	5.2 (4.7) n=52
Former smoker, n (%)	36 (14.9)	36 (19.5)	-
Current smoker, n (%)	49 (20.2)	49 (26.5)	-
Non-smoker, n (%)	101 (41.7)	71 (38.4)	30 (52.6)
Missing smoking data, n (%)	56 (23.1)	29 (15.7)	27 (47.4)
Family history of myocardial infarction, n (%)	15 (6.2)	15 (8.1)	-
Medical history of: n (%)			
Cardiovascular disease	13 (5.4)	13 (7.0)	-
Diabetes	20 (8.3)	20 (10.8)	-
Known dyslipidemia	22 (9.1)	22 (11.9)	-
Hypertension	93 (38.4)	93 (50.3)	-
Ischemic CNS vascular disorders	3 (1.2)	3 (1.6)	-
Peripheral vascular disease	11 (4.5)	11 (5.9)	-

*Includes 27 patients with missing smoking status data.
CNS, central nervous system; SD, standard deviation

Figure. Median DAS28-CRP



csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; DAS28-CRP, Disease Activity Score in 28 joints–C-reactive protein; IQR, interquartile range

Disclosure Statement:

The study is funded by Galapagos NV (Mechelen, Belgium). We thank the physicians and patients who participated in the study. Writing support was provided by Debbie Sherwood, BSc, CMPP (Aspire Scientific, Bollington, UK), and funded by Galapagos NV. Publication coordination was provided by Jo-Ann E. West, MSc, a consultant funded by Galapagos NV.

Gerd-Rüdiger Burmester has received honoraria for consulting and lectures from AbbVie, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Lilly, MSD, Pfizer and Roche.

Jan Brandt-Jürgens has received fees for consultancy and clinical trials from AbbVie, Affibody, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis and UCB.
Ioana Andreica has received consulting fees from Amgen, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Chugai Pharma, Galapagos Biopharma Deutschland GmbH, Lilly, Novartis Pharma, Pfizer Pharma GmbH, Swedish Orphan Biovitrum, Takeda Pharmaceutical and UCB Pharma; has lectured for AbbVie, Chugai Pharma, Gilead Sciences, Lilly, MSD Sharp & Dohme GmbH, Novartis Pharma, Pfizer Pharma GmbH, Swedish Orphan Biovitrum and UCB Pharma; and has received research funding from Lilly.

Ouafia Bouzid is a consultant employee of Galapagos.

Thomas Debray has received consulting fees from Biogen, Galapagos and Gilead.

Francesco De Leonardis and Daniel Nagel are employees of Galapagos.

Maren Sieburg has received fees for consultancy and lectures or study activities, or reimbursement for travel expenses/conference fees, from AbbVie, Amgen, Biogen, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Galapagos, Hexal, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis and UCB.
Michael Fiene has received fees for lectures, study activity and congress support from AbbVie, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Novartis, Pfizer and UCB.

Klaus Krüger has received fees for consultancy and lectures from AbbVie, Amgen, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celltrion, Galapagos, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi-Aventis, UCB and Viatris.

RA.18

Comparison of the efficacy and safety of a proposed biosimilar MSB11456 with tocilizumab reference product in moderate-to-severe rheumatoid arthritis: results of a randomized double-blind study

Anna Zubrzycka-Sienkiewicz[1], Maria Misterska-Skora[2], Małgorzata Socik Pojawa[3], Kamilla Klama[4], Martin Ullmann[5], Corinne Petit-Frere[5], Andras Illes[5], Emmanuelle Vincent[5], Joëlle Monnet[5], Jan Brzezicki[6]

[1]Reumatika - Centrum Reumatologi, Warsaw, Poland
[2]Centrum Medyczne Oporów, Wrocław, Poland
[3]MICS Centrum Medyczne Warszawa, Warsaw, Poland
[4]Solumed Centrum Medyczne, Poznań, Poland
[5]Fresenius Kabi SwissBioSim, Biosimilars, Eysins, Schweiz
[6]Centrum Kliniczno Badawcze, Elbląg, Poland

Einleitung:

MSB11456 is a biosimilar to the currently marketed originator tocilizumab. It has demonstrated pharmacologic, safety and immunogenic similarity to the US-licensed and EU-approved tocilizumab in healthy subjects.
The objective of the study was to evaluate the efficacy, immunogenicity and safety of MSB11456 versus EU-approved tocilizumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) who had experienced inadequate clinical response to ≥1 disease-modifying antirheumatic drug and were receiving a stable dose of methotrexate.

Methoden:

Patients were randomised to double-blind subcutaneous injections of 162 mg MSB11456 or EU-approved tocilizumab for 24 weeks (W). At W24, patients receiving EU-approved tocilizumab were re-randomized to continue their treatment or to switch to MSB11456 up to W52. Those receiving MSB11456 continued MSB11456 for the 52W. Primary efficacy endpoint - change from baseline in Disease Activity Score-28 Joint Count (DAS28)-erythrocyte sedimentation rate (ESR) at W24 - was analyzed using analysis of covariance to determine the least squares mean (LSM) difference between MSB11456 and EU-approved tocilizumab; MSB11456 was considered equivalent to EU-approved tocilizumab if the 95% confidence interval (CI) for this difference was entirely within the equivalence interval -0.6 to 0.6. Secondary endpoints were 20% improvement in American College of Rheumatology core set measures (ACR20) at W24 and DAS28-ESR at W12.

Ergebnisse:

For both drugs a clinically relevant LSM decreases from baseline in DAS28-ESR was observed at W24 (Table). As 95% CI for LSM difference in change from baseline in DAS28-ESR between treatments was fully included within the predefined equivalence interval, therapeutic equivalence of MSB11456 and EU-approved tocilizumab was demonstrated. All sensitivity and other efficacy endpoint analyses supported this finding. Immunogenicity results were similar in both treatment groups. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were usually mild or moderate and occurred at similar frequency with both drugs. There were no discernible patterns in terms of the nature, frequency or other characteristics of serious or treatment related TEAEs.

Schlussfolgerung:

Equivalent efficacy, immunogenicity and safety at W24 of MSB11456 and EU-approved tocilizumab was demonstrated in patients with moderate to severe RA. Pharmacological and clinical similarity of these drugs was supported.

Efficacy endpoints – ITT	MSB11456 (N=302)	EU-approved tocilizumab (N=302)
DAS28-ESR change from baseline at W24, LSM (SE)[a]	-3.53 (0.11)	-3.54 (0.11)
LSM difference (95% CI)[a]	0.01 (-0.16, 0.18)	
ACR20 at W24, n (%)	244 (80.8)	256 (84.8)
Difference (95% CI)[b]	-3.94 (-9.97, 2.11)	
DAS28-ESR change from baseline at W12, LSM (SE)[a]	-3.13 (0.10)	-3.12 (0.10)
LSM difference (95% CI)[a]	0.01 (-0.21, 0.19)	
DAS28-CRP change from baseline at W24, mean (standard deviation)	-2.85 (1.22)	-2.88 (1.11)
ACR50 at W24, n (%)	183 (60.6)	188 (62.3)
ACR70 at W24, n (%)	118 (39.1)	116 (38.4)
DAS-ESR remission or LDA at W24, n/N (%)	182/277 (65.7)	191/285 (67.0)
DAS-CRP responder at W24, n/N (%)	46/276 (16.7)	55/285 (19.3)
CDAI remission or LDA at W24, n/N (%)	172/278 (61.9)	177/286 (61.9)
SDAI remission or LDA at W24, n/N (%)	174/276 (63.1)	181/285 (63.5)

[a]ANCOVA (analysis of covariance) model with fixed effects for treatment and previous biologic for RA exposure and baseline DAS28-ESR as covariate

[b]95% stratified Newcombe CI adjusting for previous biologic for RA exposure
ITT, intent to treat; LDA, low disease activity; SE, standard error

Acknowledgements:

We thank the patients and the investigators of the working group.
Offenlegungserklärung:
Anna Zubrzycka-Sienkiewicz: None declared, Maria Misterska-Skora: None declared, Małgorzata Socik Pojawa: None declared, Kamilla Klama: None declared, Martin Ullmann Employee of: Fresenius Kabi SwissBioSim, Corinne Petit-Frere Employee of: Fresenius Kabi SwissBioSim, Andras Illes Employee of: Fresenius Kabi SwissBioSim, Emmanuelle Vincent Employee of: Fresenius Kabi SwissBioSim, Joëlle Monnet Employee of: Fresenius Kabi SwissBioSim, Jan Brzezicki: None declared

RA.19

Impact of oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, deucravacitinib, on psoriasis in patients with active psoriatic arthritis: Results from a phase 2 trial

Alice B. Gottlieb[1], April Armstrong[2], Joseph Merola[3 4], Andrew Napoli[5], Miroslawa Nowak[5], Subhashis Banerjee[5], Thomas Lehman[5], Philip J Mease[6]

[1]Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, United States
[2]University of Southern California, Los Angeles, CA, United States
[3]Brigham and Women's Hospital, Brigham Dermatology Associates, Boston, MA, United States
[4]Harvard Medical School, Boston, MA, United States
[5]Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, United States
[6]Swedish Medical Center/Providence St. Joseph Health and University of Washington, Seattle, WA, United States

---

Introduction:

TYK2 mediates signaling of key cytokines (eg, IL-23) involved in plaque psoriasis (PsO) and psoriatic arthritis (PsA) pathogenesis. Deucravacitinib (DEUC) is a first-in-class, oral, selective, allosteric TYK2 inhibitor approved in multiple countries for the treatment of adults with PsO. This was based on superiority of DEUC to apremilast and placebo (PBO) in a variety of PsO disease activity measures in 2 phase 3 trials in patients with moderate to severe PsO.[1,2] In addition, DEUC was efficacious on multiple measures of arthritis severity compared with PBO in a phase 2 trial in patients with active PsA who had ≥1 PsO lesion (≥2 cm).[3] In patients with body surface area (BSA) ≥3% at baseline (mild to severe; 80% of patients in this trial), a greater proportion of patients achieved a ≥75% reduction in Psoriasis Area and Severity Index (PASI 75) with DEUC treatment (6 mg QD: 42.4%, *P*=0.01; 12 mg QD: 59.6%, *P*<0.0001) vs PBO (20.4%) at week (wk) 16. This analysis further evaluated the impact of DEUC on PsO in patients with PsA in the phase 2 trial.

Methods:

The phase 2 double-blind PsA trial randomized patients (N=203) 1:1:1 to PBO, DEUC 6 mg once daily (QD), or 12 mg QD. After wk 16 (Part A), patients could enroll in an optional, double-blind period until wk 52 (Part B). In Part B, patients receiving DEUC who achieved minimal disease activity (MDA) at wk 16 continued DEUC treatment to wk 52. Measurements of PsO disease activity, including mean BSA, mean PASI score, and achievement of PASI and BSA thresholds, were assessed.

Results:

At baseline (BL), PsO characteristics were generally comparable across treatment groups, with most patients (≥74%) having mild to moderate PsO (BSA <10% and PASI ≤12; **Table**). At wk 16, significant decreases from BL in mean PASI score were observed with DEUC treatment vs PBO both in patients with mild to moderate PsO as well as in those with moderate to severe PsO (BSA ≥10%; PASI >12) (**Figure**). These significant changes in PASI were observed in the mild to moderate PsO population even with very low BL PASI scores. Significant decreases in PASI from BL were observed with DEUC treatment vs PBO in both patients with background csDMARD use (DEUC 6 mg, -4.0 and 12 mg, -4.9 vs PBO, -2.3; *P*<0.05 for both) and those without csDMARD use (-3.7 and -4.0 vs -2.5, respectively; *P*<0.001, for both). At wk 16, a greater proportion of patients treated with DEUC vs PBO achieved PASI ≤1 in patients with mild to severe PsO (DEUC 6 mg, 32.2% and 12 mg, 44.2% vs PBO, 18.5%) and in patients with moderate to severe PsO (23.1% and 28.6% vs 0.0%, respectively). In mild to severe PsO, decreases in mean PASI score at wk 16 were maintained through wk 52 in patients who continued treatment with DEUC 6 mg (absolute PASI score, wk 16: 2.39, wk 52: 1.22) and 12 mg (wk 16: 0.64, wk 52: 0.24).

Conclusion:

Treatment with DEUC significantly improved PsO in patients with PsA, regardless of BL PsO severity and background csDMARD use. Of note, improvement in the subgroup of patients with moderate to severe PsO in this trial was comparable to that observed in the phase 3 POETYK PSO-1 trial in patients with moderate to severe PsO.[1]

References:

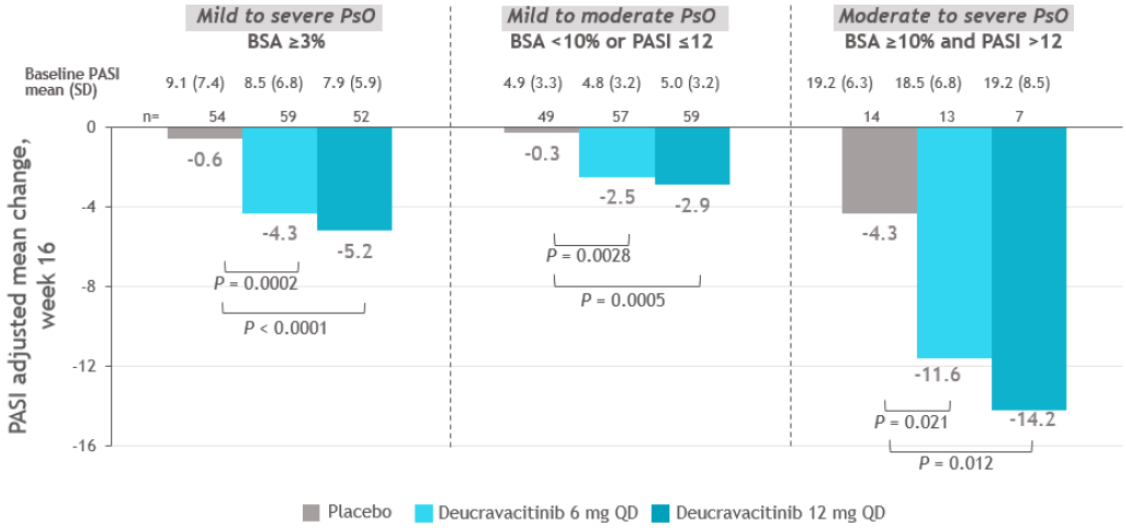
1. Armstrong A, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):29-39.
2. Strober B, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):40-51.
3. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(6):815-822.

Table. Baseline psoriasis characteristics.

		Placebo n=66	Deucravacitinib 6 mg QD n=70	Deucravacitinib 12 mg QD n=67
BSA Severity	**BSA <3%, n (%)**	9 (14)	11 (16)	14 (21)
	BSA ≥3% – <10%, n (%)	32 (49)	37 (53)	29 (43)
	BSA ≥10%, n (%)	22 (33)	22 (31)	23 (34)
PASI Severity	**PASI ≤5, n (%)**	30 (46)	33 (47)	29 (43)
	PASI >5 – ≤12, n (%)	18 (27)	23 (33)	30 (45)
	PASI >12, n (%)	15 (23)	14 (20)	7 (10)
	NR, n (%)	3 (5)	0	1 (2)
BSA ≥3% ***(mild to severe)***	**n (%)**	54 (82)	59 (84)	52 (78)
BSA <10%, PASI ≤12 ***(mild to moderate)***	**n (%)**	49 (74)	57 (81)	59 (88)
BSA ≥10%, PASI >12 ***(moderate to severe)***	**n (%)**	14 (21)	13 (19)	7 (10)

BSA, body surface area; NR, not reported; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; QD, once daily; SD, standard deviation.

Figure. PASI mean change from baseline at week 16 by psoriasis severity at baseline.



Modified baseline observation carried forward method was used to handle missing data. Adjusted means and nominal *P*-values were derived from an analysis of covariance model with factors for body weight and TNFi use and the baseline value as a covariate. BSA, body surface area; CI, confidence interval; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PsO, plaque psoriasis; QD, once daily; SD, standard deviation; TNFi, tumor necrosis factor inhibitor.

Modified baseline observation carried forward method was used to handle missing data. Adjusted means and nominal *P*-values were derived from an analysis of covariance model with factors for body weight and TNFi use and the baseline value as a covariate.
BSA, body surface area; CI, confidence interval; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PsO, plaque psoriasis; QD, once daily; SD, standard deviation; TNFi, tumor necrosis factor inhibitor.

Sponsor:

This study was sponsored by Bristol Myers Squibb. Professional medical writing assistance was provided by Cory Hussar, PhD, at Peloton Advantage, LLC, an OPEN Health company, Parsippany, NJ, USA, and funded by Bristol Myers Squibb.

Disclosures:
AG: Honoraria as an advisory board member, non-promotional speaker or consultant: Amgen, AnaptysBio, Avotres Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Dice Therapeutics, Dermavant, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi, Sun Pharma, UCB Pharma, and Xbiotech (stock options for an RA project); Research/educational grants: AnaptysBio, Janssen, Novartis, Ortho Dermatologics, Sun Pharma, BMS, and UCB Pharma; all funds go to the Icahn School of Medicine at Mount Sinai
AA: Grants and personal fees: AbbVie, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, and Novartis; Personal fees: Boehringer Ingelheim/Parexel, Celgene, Dermavant, Genentech, GlaxoSmithKline, Menlo Therapeutics, Merck, Modernizing Medicine, Ortho Dermatologics, Pfizer, Regeneron, Sanofi Genzyme, Science 37, Sun Pharma, and Valeant; Grants: Dermira, Kyowa Hakko Kirin, and UCB, outside the submitted work
JM: Consultant and/or investigator: AbbVie, Amgen, Biogen, Bristol Myers Squibb, Dermavant, Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi, Sun Pharma, and UCB
PJM: Research grants: AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Sun Pharma, and UCB; Consulting and/or speaker fees: AbbVie, Acelyrin, Aclaris, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Novartis, Pfizer, SUN Pharma, UCB, Ventyx, and Xinthera
AN, MN, TL, SB: Employees and shareholders of Bristol Myers Squibb

RA.20

Real-world study of adults with rheumatoid arthritis exposed to originator golimumab compared with other bDMARDs and csDMARDs: Long-term safety data from the German RABBIT Registry

Yvette Meissner[1], Martin Schäfer[1], Martine Phaneuf[2], Suzan Esslinger[3], Susanne Hohenberger[4], Zhiping Huang[5], Alan G. Meehan[5], Kelly Smith[5], Cindy L.J. Weinstein[5]

[1]German Reumatism Research Centre Berlin, Berlin, Deutschland
[2]Merck Canada Inc., Kirkland, QC, Canada
[3]Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, United States
[4]MSD Sharp & Dohme GmbH, Munich, Deutschland
[5]Merck & Co., Inc., , Rahway, NY, United States

Einleitung:

The observation of SIMPONI within the Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika Therapie (RABBIT) study aimed at further characterizing the long-term safety profile of originator golimumab (GLM) in a real-world setting among adults with rheumatoid arthritis (RA), with a particular focus on serious infections, malignancies, demyelinating disorders and all-cause mortality.

Methoden:

RABBIT is a non-interventional, observational, prospective cohort study consisting of patients with RA in Germany, who start any biologic (b-) or conventional synthetic (cs-) disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) per their treating rheumatologist. For this analysis, patients enrolled from 01-Jan-2007 through 31-Dec-2016, and followed through 31-Oct-2021, regardless of treatment changes/discontinuations, were selected.
Crude incidence rates (IR) of predefined outcomes in patients exposed to originator GLM compared to other bDMARDs, bionaïve csDMARDs and nonbionaïve csDMARDs were calculated. Hazard ratios for the respective outcomes under GLM therapy compared to the other DMARDs were determined by multivariable adjusted analyses. All treatment episodes of the exposure groups were included in the Andersen-Gill model, so patients could contribute to several exposure groups. Propensity score based inverse probability of treatment weighting was applied to adjust for confounding by indication. Drug exposure was defined as the time from the start of treatment to the occurrence of an event, end of therapy, death, follow-up or end of study, whichever occurred first. In the analyses reported here, exposure was based on an as-treated approach adding a 90-day risk window.

Ergebnisse:

A total of 10,287 participants (mean age 56-61 years and 73-76% female) were enrolled and had a total of 23,929 treatment episodes. Serious infections occurred at an IR of 17 per 1,000 PY in the GLM group compared to 20-41 per 1,000 PY across comparator groups (table). There was a significantly reduced risk of serious infection in the GLM group compared to other bDMARDs and nonbionaïve csDMARDs. The IR for overall malignancies in the GLM group was 10 per 1,000 PY compared to 11-21 per 1,000 PY in comparator groups, with no increased risk of malignancy in the regression model. With only 1 demyelinating disorder event in the GLM group, the regression model was not applied. Risk of all-cause mortality was not increased with GLM compared to all comparator groups.

Schlussfolgerung:

Overall, results from the RABBIT study were consistent with the known safety profile for GLM. Risk of serious infections, malignant disease and all-cause mortality in RA is not increased with GLM compared to other bDMARDs and csDMARDs.

Offenlegungserklärung:

RABBIT is an independently run non-interventional observational registry that is supported by a joint, unconditional grant from AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Fresenius Kabi, Galapagos, Hexal, Lilly, Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, Pfizer, Samsung Bioepis, Sanofi Aventis, VIATRIS SANTE and UCB and previously by Roche. Funding for the SIMPONI study was provided by Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, and Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, USA
Yvette Meissner, lecture honoraria from Pfizer. Martin Schäfer has no personal disclosures. Martine Phaneuf, Susanne Hohenberger, Zhiping Huang, Alan G. Meehan, Kelly Smith, Cindy Weinstein are employees of Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, and may own stock/stock options in Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA. Suzan Esslinger is an employee of Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, USA and may hold stock/stock options in the company.

Table: Incidence rates and hazard ratios

	GLM N = 746 (778 treatment episodes)		**other bDMARD N = 7976 (13,020 treatment episodes)**			**bionaïve csDMARD N = 2896 (2,896 treatment episodes)**			**nonbionaïve csDMARD N = 3786 (7,235 treatment episodes)**		
	Number of incident events *(Number in AG model[a])*	**Crude IR/ 1000 PY (95% CI)**	**Number of incident events *(Number in AG model[a])***	**Crude IR/ 1000 PY (95% CI)**	**HR (95% CI)[b] GLM vs. other bDMARDs**	**Number of incident events *(Number in AG model[a])***	**Crude IR/ 1000 PY (95% CI)**	**HR (95% CI)[b] GLM-bionaïve vs. bionaïve csDMARDs**	**Number of incident events *(Number in AG model[a])***	**Crude IR/ 1000 PY (95% CI)[b]**	**HR (95% CI)[b] GLM- non-bionaïve vs. non-bionaïve csDMARDs**
Serious Infections	34 *(33)*	16.93 (11.73, 23.66)	962 *(1152)*	27.78 (26.05, 29.59)	0.65 (0.45, 0.94)	200 *(245)*	20.48 (17.74, 23.52)	0.62 (0.35, 1.12)	300 *(370)*	41.48 (36.92, 46.45)	0.44 (0.25, 0.77)
Overall malignancy	21 *(21)*	10.29 (6.37, 15.73)	404 *(444)*	11.18 (10.12, 12.33)	1.10 (0.71, 1.71)	158 *(183)*	15.94 (13.55, 18.63)	0.87 (0.49, 1.54)	152 *(166)*	20.69 (17.53, 24.25)	0.28 (0.13, 0.64)
Demyelinating disorders	1	0.49 (0.01, 2.71)	10	0.27 (0.13, 0.50)	N/A[c]	1	0.10 (0, 0.55)	N/A[c]	1	0.13 (0, 0.74)	N/A[c]
All-cause mortality	12 *(12)*	5.83 (3.01, 10.18)	344 *(344)*	9.35 (8.39, 10.39)	0.80 (0.44, 1.48)	154 *(154)*	15.07 (12.79, 17.65)	0.31 (0.12, 0.81)	271 *(271)*	35.98 (31.82, 40.53)	0.26 (0.11, 0.60)

AG, Andersen-Gill; GLM, golimumab; bDMARD, biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic; IR, incidence rate; PY, patient years; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

N = number of participants exposed to respective treatment

Treatment episodes = number of initiations with respective treatment

[a]In the Andersen-Gill model (extended Cox regression model), recurrent events were taken into account, therefore event numbers can be higher than with incidence rates.

[b]Covariates in the model included propensity score based inverse probability of treatment weights: age, sex (male vs female), RA disease duration in years, RF/ACPA (no vs yes), year of treatment start (</≥2012), DAS28, FFbH, previous bDMARDs b (0/1 vs ≥2), glucocorticoid dosage (<5 vs 5-<10 / ≥10 mg/day), smoking (never vs ever +unknown), COPD (no vs yes; for serious infections), chronic renal disease (no vs yes; for serious infections), diabetes (no vs yes; for all-cause mortality), chronic renal disease (no vs yes; for all-cause mortality), history of heart failure (no vs yes; for all-cause mortality), chronic heart disease (no vs yes; for all-cause mortality)

[c]HR not calculated due to only 1 event of demyelinating disorders occurring in GLM group.

RA.21

Einfluss der Sequenz der Therapieintensivierung mit DMARD auf die Osteoporose-Prävalenz bei rheumatoider Arthritis

Peter Oelzner[1 2], Paul-Heinrich Müller[3], Antje Schwabe[4], Gabriele Lehmann[2], Thorsten Eidner[2], Gunter Wolf[5], Alexander Pfeil[2]

[1]Jena, Klinik für Innere Medizin III, FB Rheumatologie/Osteologie, Jena, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, FB Rheumatologie/Osteologie, Jena, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
[4]MVZ Rheumazentrum Saalebogen, Kahla, Deutschland
[5]Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, Deutschland

---

Einleitung:

Ziel unserer Analyse war der Vergleich der Osteoporose-Prävalenz bei Rheumatoider Arthritis (RA) zwischen früher RA ohne DMARD-Therapie, RA mit alleiniger Therapie mit konventionellen DMARD (csDMARD) und RA mit Biologika (bDMARD)-Therapie.

Methoden:

Bei 1085 RA-Patienten wurden mittels dualer X-Ray-Absorptiometrie ermittelte Knochenmineraldichte (BMD) an den 3 Meßorten Lendenwirbelsäule (BMD-LWS), Schenkelhals (BMD-SH) und Hüfte (BMD-H), Osteoporose- und Frakturprävalenz, demographische Daten wie Alter, Body Mass Index (BMI), Krankheitsdauer (KHD), Geschlecht, Postmenopausestatus, kumulative Glukokortikoiddosis (kGKD), BSG, CrP und Vortherapie mit Bisphosphonaten (BP) erhoben und zwischen früher RA ohne DMARD (n=288), RA-Patienten mit ausschließlicher csDMARD-Vortherapie als Mono- oder sequenzielle Therapie (n=662) und RA mit sequenziellem Einsatz von csDMARD und bDMARD (n=135) verglichen.

Ergebnisse:

Patienten mit ausschließlicher csDMARD-Therapie wiesen gegenüber Patienten mit früher RA ohne DMARD eine hochsignifikant niedrigere BMD an allen 3 Meßorten auf ($p<0,001$). BDMARD-vorbehandelte Patienten zeigten trotz hochsignifikant höherer kGCD ($p<0,001$) und signifikant längerer KHD ($p=0,003$) gegenüber Patienten mit alleiniger csDMARD-Therapie eine hochsignifikant höhere BMD an allen Meßorten ($p<0,001$ für BMD-LS und -SH; $p=0,002$ für BMD-H), welche sich nicht signifikant von der BMD von Patienten mit früher RA ohne DMARD unterschied. Die Osteoporose-Prävalenz lag bei früher RA sowie Patienten mit bDMARD-Vortherapie vergleichbar bei 28,1 % bzw. 28,9 %, demgegenüber signifikant höher bei Patienten mit alleiniger csDMARD-Therapie (44,6 %;

p<0,001). In der Gruppe aller mit DMARD behandelten Patienten (n=797) war in der multifaktoriellen Analyse eine Vortherapie mit bDMARD (p<0,001 für BMD-LS und BMD-SH bzw. p=0,004 für BMD-H) neben einem höheren BMI (p<0,001) ein unabhängiger positiver Prädiktor für die BMD an allen Meßorten. Postmenopausestatus (p<0,001 für alle Meßorte), weibliches Geschlecht (p=0,001 für BMD-LS), hohes Alter für BMD-SH und BMD-H (p<0,001) längere Erkrankungsdauer (p=0,001 bzw. p=0,017 für BMD-SH bzw. BMD-H), hohe kGCD (p<0,001 für BMD-LS und BMD-H bzw. p=0,010 für BMD-SH) und Vortherapie mit BP (p=0,045, 0,020 bzw. 0,002 für BMD-LS, -SH bzw. -H) zeigten bei DMARD-behandelten Patienten eine negative Assoziation mit der BMD.

Schlussfolgerung:

Gegenüber einer alleinigen csDMARD-Therapie zeigt die Gabe von bDMARD in Kombination bzw. sequenziell nach csDMARD bei RA einen ausgeprägten osteoprotektiven Effekt mit hochsignifikant niedriger Osteoporose-Prävalenz und schützt offenbar auch vor ungünstigen Effekten hoher kumulativer Glukokortikoid-Dosen.

RA.22

Impact of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Patients Treated With Upadacitinib Versus Comparators: Post Hoc Analysis of the SELECT Rheumatoid Arthritis Program

Christina Charles-Schoeman[1], Maya H. Buch[2], Gerd Burmester[3], Jianzhong Liu[4], Deanne Dilley[4], Hannah Palac[4], Sander Strengholt[4], Jeffrey R. Curtis[5]

[1]Department of Medicine, Division of Rheumatology, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, United States
[2]Centre for Musculoskeletal Research, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester and NIHR Manchester Biomedical Research Centre, Manchester, Vereinigtes Königreich
[3]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
[4]Immunology, AbbVie Inc, North Chicago, IL, United States
[5]Division of Clinical Immunology and Rheumatology, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, United States

---

Einleitung:

In ORAL Surveillance, conducted in RA patients aged ≥50 years with ≥1 cardiovascular (CV) risk factor, non-inferiority was not shown for MACE and malignancy (excluding NMSC) for tofacitinib versus TNFi therapy.[1] A post hoc analysis suggested that patients with a history of ASCVD were most at risk.[2] Evaluate the impact of baseline ASCVD risk on the incidence of MACE with upadacitinib (UPA) versus TNFi and MTX.

Methoden:

Post hoc analysis of adjudicated MACE was performed in two patient populations pooled across six phase 3 studies: 1. overall population, 2. higher CV risk subset (patients aged ≥50 years with ≥1 CV risk factor (including prior CV event, hypertension, diabetes mellitus, current or former tobacco/nicotine use, and baseline HDL-C levels <40 mg/dL)). Patients received UPA 15 mg QD +/- csDMARDs, ADA 40 mg + MTX, or MTX monotherapy. Patients were further stratified based on medical history of ASCVD (including coronary artery disease and other relevant events (e.g., arteriosclerosis, ischemic stroke) or no history of ASCVD (10-year ASCVD risk categories were calculated with a 1.5 multiplier).[3]

Ergebnisse:

Of 4102 enrolled patients, approximately half were aged ≥50 years with ≥1 CV risk. (**Figure**). Rates of MACE were higher in UPA-treated patients with a history of ASCVD compared to those without a

history of ASCVD in the overall population. Among patients with no history of ASCVD in the overall population, higher rates of MACE were observed for patients in the high or intermediate 10-year ASCVD risk categories versus the low or borderline risk category, irrespective of treatment. In the higher CV risk subset of the SELECT population, rates of MACE were numerically higher than the overall population but were similar between treatment groups.

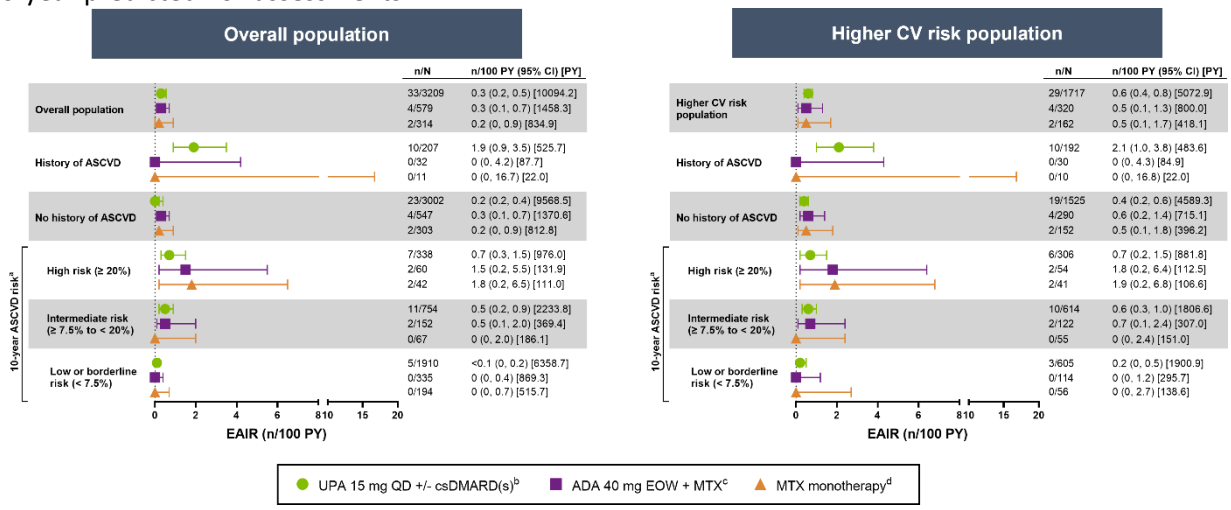
Schlussfolgerung:

In this analysis, higher rates of MACE were observed in UPA-treated patients with a history of ASCVD versus those with no history of ASCVD. In both the overall SELECT population and the higher CV risk subset, rates of MACE were generally comparable between UPA and ADA in the different ASCVD risk categories. However, given the low sample size in ADA and MTX treatment groups, results should be interpreted with caution.

Quellenangaben:

1. Ytterberg SR, et al. N Engl J Med. 2022;386:316-26.
2. Charles-Schoeman C, et al. Ann Rheum Dis. 2022;0:1-11.
3. Agca R, et al. Ann Rheum Dis. 2017;76:17-28.

Figure. Exposure-adjusted incidence of MACE by history of atherosclerotic cardiovascular disease and 10-year predicted risk assessments



ADA, adalimumab; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; csDMARD, conventional synthetic DMARD; EAIR, exposure-adjusted incidence rate; EOW, every other week; MTX, methotrexate; QD, once daily; UPA, upadacitinib.

[a]In patients without a history of ASCVD, 10-year ASCVD risk calculations were derived as previously described (Goff DC, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:2935-59), with a 1.5 multiplier applied (Agca R, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:17-28).

[b]Upadacitinib data were from patients with any upadacitinib 15 mg exposure, including those randomized to upadacitinib 15 mg in all six trials and those who switched from other randomization groups (i.e., placebo, adalimumab, or abatacept) to upadacitinib.

[c]Adalimumab data were from patients enrolled in SELECT-COMPARE who were initially randomized to adalimumab or rescued to adalimumab from upadacitinib.

[d]MTX monotherapy data were from patients starting MTX monotherapy in SELECT-EARLY, censored at the time of rescue to upadacitinib.
The cutoff date for data analysis was February 15, 2022.

Offenlegungserklärung:

C Charles-Schoeman: research grants from AbbVie, BMS, CSL Behring, and Pfizer; consultant for AbbVie, Pfizer, Gilead, Priovant, Octapharma, BMS, Immunovant, and Regeneron-Sanofi.
MH Buch: consultant for AbbVie, CESAS Medical, Lilly, Gilead Sciences, MSD, Pfizer, and Roche; grant/research support from Pfizer, Roche, and UCB; and is a member of the speakers' bureau for AbbVie.
G Burmester: speaking or consulting fees from AbbVie, BMS, Lilly, Galapagos, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, and UCB.
JR Curtis: consulting fees and research support from AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Janssen, CorEvitas, Lilly, Novartis, Myriad, Sanofi, Pfizer and UCB.
J Liu, H Palac, D Dilley, S Strengholt: AbbVie employees and may own stocks or options.
AbbVie and the authors thank the patients, study sites, and investigators who participated in these clinical trials. AbbVie funded these studies and participated in the study design, research, analysis, data collection, interpretation of data, reviewing, and approval of the publication. All authors had access to relevant data and participated in the drafting, review, and approval of this publication. No honoraria or payments were made for authorship. Medical writing support was provided by Matthew Eckwahl, PhD, of AbbVie.

RA.23

Long-Term Safety and Efficacy of Upadacitinib or Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: 5-Year Data From the SELECT-COMPARE Study

Louis Bessette[4], Roy Fleischmann[1], Nasser Khan[5], Patrick Durez[3], Xianwei Bu[5], Yihan Li[5], Jerzy Swierkot[2], Sara K. Penn[5], Eduardo Mysler[8], Charles Peterfy[6], Yoshiya Tanaka[7]

[1]University of Texas Southwestern Med Center, Metroplex Clinical Research Center, Dallas, TX, United States
[2]Wroclaw Medical University, Department of Rheumatology and Internal Medicine, Wroclaw, Poland
[3]Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain Saint-Luc, Pôle de Recherche en Rhumatologie, Brussels, Belgium
[4]Laval University, Rheumatology, Quebec, Canada
[5]AbbVie Inc., Immunology, North Chicago, IL, United States
[6]Spire Sciences Inc, Boca Raton, FL, United States
[7]University of Occupational and Environmental Health, The First Department of Internal Medicine, Kitakyushu, Japan
[8]Organización Medica de Investigación, Rheumatology, Buenos Aires, Argentina

---

Einleitung:

In patients with RA, Upadacitinib (UPA) 15 mg QD demonstrated better clinical responses at 12 weeks and through 3 years vs adalimumab (ADA) 40 mg EOW in the phase 3 SELECT-COMPARE study; along with an acceptable safety profile.[1,2]
Assess the safety and efficacy of UPA vs ADA through 5 years.

Methoden:

Patients receiving background MTX were randomized 2:2:1 to UPA 15 mg QD, PBO, or ADA 40 mg EOW. Rescue (PBO to UPA, UPA to ADA, or ADA to UPA) was mandated for lack of response (<20% improvement in TJC/ SJC at weeks 14, 18, or 22), or failure to achieve CDAI LDA at week 26. All remaining PBO patients switched to UPA at week 26. Patients who completed the 48-week double-blind period could continue in the LTE for up to 10 years total. Rates of TEAEs and AEs of special interest were calculated per 100 PY. Efficacy assessments at 5 years were performed by original randomized group for CDAI LDA (≤10) and remission (≤2.8), and DAS28[CRP] ≤3.2 and <2.6. Radiographic progression and proportion of patients with no radiographic progression were assessed at 192 weeks. No formal statistical comparisons were performed.

Ergebnisse:

1417 patients were exposed to UPA and 579 to ADA. UPA was generally well tolerated, with similar rates of TEAEs, serious TEAEs, TEAEs leading to discontinuation of study drug, and COVID-related TEAEs vs ADA (**Figure**). Rates of most AEs of special interest with UPA were similar vs ADA, except for numerically higher rates of HZ, CPK elevation, lymphopenia, and hepatic disorder. In the patients originally randomized to UPA and ADA, greater proportions achieved CDAI and DAS28(CRP) LDA /remission, with UPA vs ADA (**Table**). Through 192 weeks, similar proportions of patients treated with UPA vs ADA had no radiographic progression; (**Table**).

Schlussfolgerung:

The safety profile of UPA over 5 years was consistent with the 3-year results and the integrated phase 3 safety analysis.[1,2] Consistent with the 3-year analyses,[2] UPA continued to show numerically better clinical responses than ADA at 5 years. Radiographic progression remained similarly low through 192 weeks with UPA and ADA.

Quellenangaben:

1. Cohen SB, et al. *Ann Rheum Dis* 2020. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218510
2. Fleischmann R, et al. *RMD Open* 2022. doi:10.1136/rmdopen-2021-002012

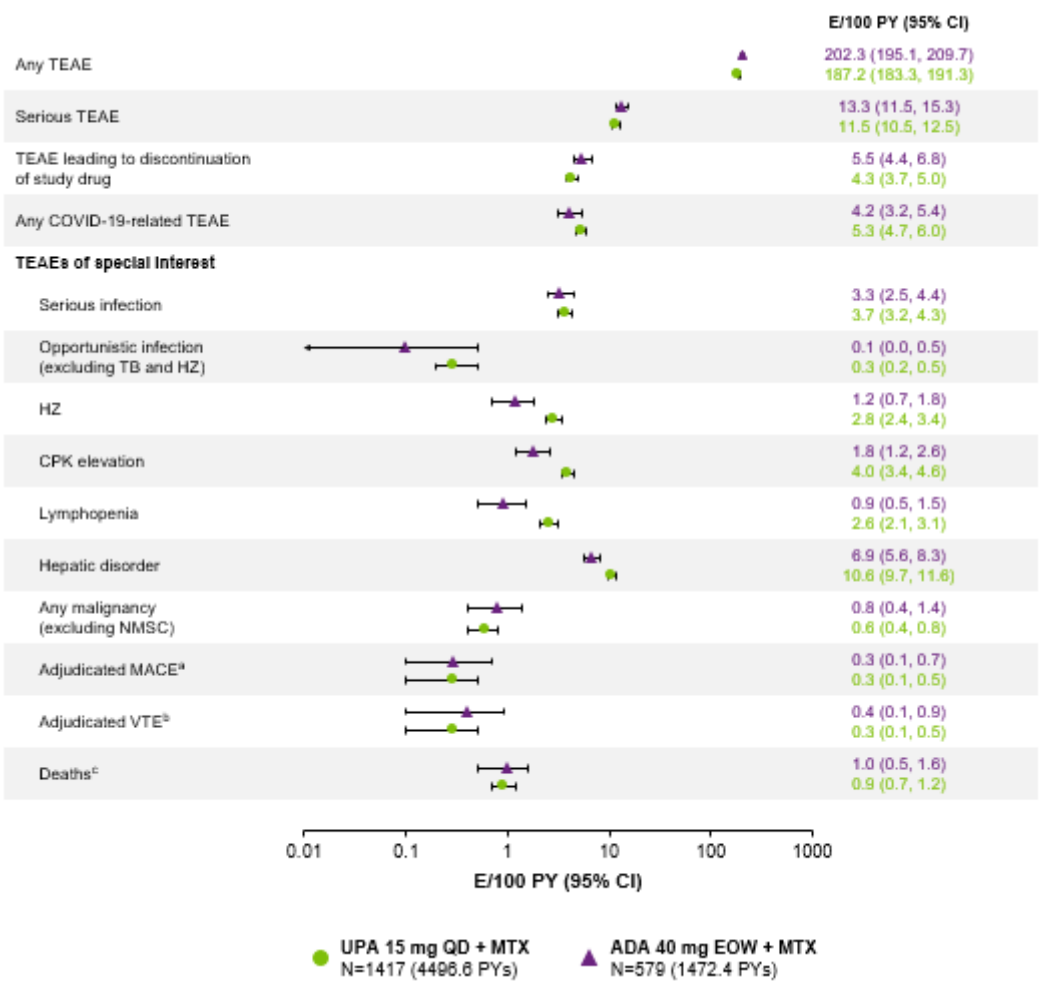
Table. Efficacy endpoints

At 5 years, by original randomized group (non-responder imputation)	**UPA N=651[a,b]**	**ADA N=327[a,c]**
CDAI ≤10	36.4 (32.7, 40.1)	26.9 (22.1, 31.7)
CDAI ≤2.8	24.6 (21.3, 27.9)	18.7 (14.4, 22.9)
DAS28(CRP) ≤3.2	34.7 (31.1, 38.4)	24.8 (20.1, 29.4)
DAS28(CRP) <2.6	31.8 (28.2, 35.4)	23.2 (18.7, 27.8)

At 192 weeks, by treatment sequence (as observed)	**PBO to UPA N=442**	**UPA N=288**	**UPA to ADA N=150**	**ADA N=109**	**ADA to UPA N=111**
Radiographic progression (change from baseline in mTSS, mean [95% CI])	1.3 (0.8, 1.7)	0.5 (0.2, 0.9)	1.7 (0.7, 2.8)	1.2 (0.5, 1.9)	0.9 (0.2, 1.5)
No radiographic progression (mTSS change from baseline ≤0)	77.1 (73.2, 81.1)	80.9 (76.4, 85.4)	74.0 (67.0, 81.0)	78.0 (70.2, 85.8)	77.5 (69.7, 85.2)

Data are % of patients (95% confidence interval) unless otherwise stated.
[a]Patients rescued at or before wk 26 were considered non-responders. [b]252 rescued. [c]159 rescued.

Figure. Exposure-adjusted event rates of TEAEs through 5 years



Data for all patients receiving UPA or ADA, including exposure to rescue treatment after switching, with assignment based on drug exposure at the time of event.
[a]Includes cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke.
[b]Defined as deep vein thrombosis and pulmonary embolism (fatal and non-fatal).
[c]Includes treatment-emergent deaths (occurring ≤30 days after last dose of UPA or ≤70 days after last dose of ADA) and non-treatment-emergent deaths (occurring >30 days after last dose of UPA or >70 days after last dose of ADA).

CI, confidence interval; CPK, creatine phosphokinase; E, event; HZ, herpes zoster; MACE, major adverse cardiovascular event; MTX, methotrexate; NMSC, non-melanoma skin cancer; TB, tuberculosis; VTE, venous thromboembolic event.

Offenlegungserklärung:

AbbVie and the authors thank the participants, study sites, and investigators who participated in this clinical trial. AbbVie funded this trial and participated in the trial design, research, analysis, data collection, interpretation of data, and the review and approval of the publication. All authors had access to relevant data and participated in the drafting, review, and approval of this publication. No honoraria or payments were made for authorship. Medical writing support was provided by Laura Chalmers, PhD, of 2 the Nth (Cheshire, UK), and was funded by AbbVie.

Roy Fleischmann has served as a consultant for AbbVie, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Galapagos, Galvani, Gilead, GSK, Janssen, Novartis, Pfizer, and UCB, and has received grant/research support from AbbVie, Amgen, Biosplice, Bristol-Myers Squibb, Flexion, Gilead, Horizon, Eli Lilly, Galvani, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Selecta, Teva, UCB, Viela, and Vorso.
Jerzy Swierkot has served as a member of a speakers bureau for AbbVie, Accord, BMS, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, Sandoz, and UCB, has served as a consultant of AbbVie, Accord, BMS, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, Sandoz, and UCB, and has received grant/research support from AbbVie, Accord, BMS, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, Sandoz, and UCB.
Sara Penn, Xianwei Bu, Nasser Khan, and **Yihan Li** are employees of AbbVie and may hold stock or options.
Patrick Durez has received speaker fees from AbbVie, Galapagos, Lilly, Nordimed, and Thermofischer.
Louis Bessette has served as a consultant or member of a speakers bureau for, and has received grant/research support from, AbbVie, Amgen, Bristol-Meyers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Fresenius Kabi, Gilead, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Teva, and UCB.
Charles Peterfy is an employee and shareholder of Spire Sciences, Inc, and has served as a consultant for Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Five Prime, Genentech, Gilead, GlaxoSmithKline, Istesso, Labcorp, Paradigm, SetPoint, Sorrento, and UCB.
Yoshiya Tanaka has received speaker fees, research grants, and/or honoraria from AbbVie, Asahi Kasei, Astellas, BMS, Chugai, Daiichi-Sankyo, Eisai, GSK, Janssen, Lilly, Mitsubishi Tanabe, MSD, Novartis, Ono, Pfizer, Sanofi, Taisho Toyama, Takeda, UCB, and YL Biologics.
Eduardo Mysler has received research grants from and served as a member of advisory boards and speaker bureaus for AbbVie, Amgen, AZ, BMS, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, and Sanofi.

RA.24

CD4+CD8+ double-positive T cells of RA patients exhibit a memory phenotype with high proliferative potential

Matthias Pierer[1], Anne-Marie Glimm[1], Marco Krasselt[1], Laurin Braune[1], Kathrin Rothe[1], Hannah Rebekka Spatzier[1], Ulf Wagner[1], Olga Seifert[1]

[1]Universitätsklinikum Leipzig, Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

---

Introduction:

Rheumatoid Arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by chronic inflammation primarily affecting the synovial membrane of the small joints. Autoreactive T cells play a decisive role and contribute to pro-inflammatory milieu in RA. We could show previously that CD4+CD8+ double-positive (DP) T cells conduce to increased disease activity and joint erosions in RA patients[1]. Hence, we are interested in functional and phenotypic characterization of DP T cells.

Methods:

Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from RA patients and healthy donors (HD) were isolated by density gradient centrifugation. Surface and intracellular expression of T cell markers (CD3, CD4, CD8, CD8β CD27, and CCR7) and transcriptions factors (T-Bet, Eomes, Runx3, and ThPOK) were analyzed. The proliferation rate of sorted CD4+ single positive (SP) and DP T cells was measured using CFSE proliferation assay after five days stimulation. All cells were analyzed by flow cytometry.

Results:

First results show that an increased percentage of RA DP T cells (n=11) exhibit a phenotype of memory (CD27+) T cells (70,3%) and 20,1% of DP T cells are terminally differentiated (CCR7-CD27-). Naive DP (CCR7+CD27+) cells are less represented (<10%).
Moreover, proliferative potential of DP T cells (n=2; 91%) was comparable to CD4+ SP (>90,5%) T cells.
Furthermore, comparison of the transcriptions factor expression levels revealed higher expression levels of T-bet (n=6; MFI=660,7) and Eomes (n=3; MFI=154,4) in DP, especially of $CD4^{high}CD8^{low}$ T cells in comparison to CD4+ SP (MFI T-bet=354,2; MFI Eomes= 98,4). Whereas CD4+ SP and DP showed similar expression levels of Runx3 (n=6; CD4+ SP MFI=478; DP MFI=473,5) and ThPOK (n=4; CD4+SP MFI=149,7; DP MFI=139,4). In general, HD T cells showed a higher percentage and expression level of all transcription factors in comparison to RA T cells.

Conclusion:

In summary, expression of both T cell differentiation markers CD27 and CCR7 and transcription factors revealed an effector-memory T cell phenotype with a high proliferative potential that may contribute to RA inflammation because of their Th1 specific phenotype.

References:

[1] Nguyen P, Melzer M, Beck F, Krasselt M, Seifert O, Pierer M, Rothe K, Wagner U. Expansion of CD4+CD8+ double-positive T cells in rheumatoid arthritis patients is associated with erosive disease. Rheumatology (Oxford). 2022 Mar 2;61(3):1282-1287. doi:10.1093/rheumatology/keab551. PMID: 34260705.

Disclosure Statement:

The authors and I declare that the research was conducted in the absence of financial or commercial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

RA.25

Charakteristika von Patienten mit rheumatoider Arthritis und Einschätzung des Schweregrades auf Basis von Therapiegruppen: eine retrospektive Kohortenstudie basierend auf GKV-Abrechnungsdaten in Deutschland für 2019

Leonie Berger[1 1], Min-Jean Hsieh[1], Yvette Meissner[3], Stephan Rauchensteiner[1], Jennifer Riedel[2]

[1]Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Deutschland
[2]Gesundheitsforen Leipzig GmbH, Leipzig, Deutschland
[3]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

Informationen zur Klassifizierung des Schweregrades von rheumatoider Arthritis (RA) basierend auf Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie zu Patientencharakteristika in bestimmten Therapiegruppen sind begrenzt. Ziel dieser Studie war die Aktualisierung der Prävalenzschätzung der RA, die Einschätzung des RA-Schweregrades sowie das Beschreiben der Charakteristika der Patienten mit RA in definierten hierarchischen Therapiegruppen.

Methoden:

Eine repräsentative Stichprobe aus der „Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung“, welche ca. 3,5 Millionen Versicherte der GKV repräsentiert, war die Datenbasis für diese Auswertung. Für das Jahr 2019 wurden Patienten mit RA anhand einer vom Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (1) übernommenen Falldefinition selektiert: ICD-10-GM (M05, M06) in einem Quartal des Jahres und in mindestens einem der drei Folgequartale (M2Q-Kriterium) sowie eine zusätzliche Laboruntersuchung (Entzündungsmarker C-reaktives Protein und/oder Blutsenkungsgeschwindigkeit) (Basiszeitraum). Die hierarchische Einteilung der Therapiegruppen erfolgte auf der Grundlage der Behandlungsleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (2). Innerhalb des Basiszeitraums und eines Vorbeobachtungszeitraums von einem Jahr wurden folgende Therapiegruppen gebildet: (I) unbehandelt, (II) Glukokortikoide, (III) csDMARD, (IV) ein (1x) b/tsDMARD, (V) mehr als ein (> 1x) b/tsDMARD. Die Verschreibung von b/tsDMARD wurde als moderater bis schwerer Status der RA definiert. Zusätzlich wurden Komorbiditäten in dem genannten Zeitraum ausgewertet. Die Anzahl der Patienten wurde auf die deutsche GKV-Population hochgerechnet.

Ergebnisse:

Die Prävalenz der RA für 2019 lag bei 1,27%, was einer hochgerechneten Patientenanzahl von 771.994 entspricht. Davon konnten 614.686 Patienten zur Bildung der Therapiegruppen herangezogen werden. 22,8% der 614.686 Patienten erhielten keine Therapie; 17,7% erhielten Glukokortikoide; 39,7% csDMARD; 15,6% 1x b/tsDMARD und 4,2% >1x b/tsDMARD. Wir nahmen an, dass sich mindestens 19,8 % der Patienten aufgrund der Verschreibung von b/tsDMARD in einem moderat bis schweren Status der RA befanden. Weitere Charakteristika der Patienten stratifiziert nach Therapiegruppen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Schlussfolgerung:

Die Prävalenz der RA lag im Bereich der von Albrecht et al. genannten Angaben 0,42 - 1,85% (3). Die Einschätzung des Schweregrades moderat bis schwer stellt eine Annäherung auf Basis der Behandlungsleitlinie dar. Weitere Faktoren zur Beurteilung des Schweregrades wurden nicht herangezogen. Gründe für die Verordnung oder Umstellung einer Therapie wie Unverträglichkeiten oder der langfristige Therapieverlauf sind aus den Daten nicht ersichtlich.

Tabelle 1 Anzahl, Anteil und Charakteristika der Patienten mit RA, hochgerechnet auf die deutsche GKV-Population

			Alter > 65		Männliches Geschlecht		Hypertonie
Therapiegruppe	Anzahl deutsche GKV-Population	Anteil der Patienten	Anzahl deutsche GKV-Population	Anteil der Patienten	Anzahl deutsche GKV-Population	Anteil der Patienten	Anzahl deutsche GKV-Population
unbehandelt	146.572	22,8%	85.253	47,3%	37.265	28,8%	105.667
Glukokortikoide	117.612	17,7%	75.408	53,2%	31.430	30,0%	90.132
≥ 1x csDMARD	239.671	39,7%	120.972	40,8%	72.565	33,7%	161.091
1x b/tsDMARD	87.563	15,6%	30.567	27,3%	25.248	32,1%	52.745
>1x b/tsDMARD	23.268	4,2%	6.522	21,2%	5.658	27,1%	12.798

* Patienten mit RA erfüllten das M2Q Kriterium (mind. eine Hauptdiagnose oder mind. zwei Nebendiagnosen / gesicherte ambulante Diagnosen nach ICD-10-GM: I10 (Essenzielle primäre Hypertonie), I11 (Hypertensive Herzkrankheit), I12 (Hypertonische Nierenerkrankung), I13 (Hypertensive Herz- und Nierenerkrankung), I15 (Essenzieller sekundärer Blutdruck) oder erhielten zwei Verordnungen im Basiszeitraum gemäß ATC-Codes: C01D (Vasodilatatoren bei Herzkrankheiten), C02 (Antihypertensiva), C03 (Diuretika), C07 (Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten), C08 (Kalziumkanalblocker), C09 (Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken)

** Patienten mit RA erfüllten das M1Q Kriterium (mind. 1 stationäre oder mind. 1 gesicherte ambulante Diagnose) nach ICD-10-GM: E10 (Primärer insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ-1-Diabetes)), E11 (Nicht-primärer insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ-2-Diabetes)), E12 (Diabetes mellitus in Verbindung mit Unterernährung (Mangelernährung), E13 (Sonstiger spezifizierter Diabetes mellitus), E14 (Nicht spezifizierter Diabetes mellitus) und erhielten eine Verschreibung im Basiszeitraum gemäß ATC-Codes A10A (Insulin), A10B und A10X (Andere/orale Antidiabetika („Nicht-Insuline“))

Quellenangaben:

(1) Steffen A, Holstiege J, Klimke K, Akmatov M, Bätzing J. Medikamentöse Versorgung von Patienten mit inzidenter rheumatoider Arthritis in Deutschland: eine Auswertung bundesweiter vertragsärztlicher Arzneiverordnungsdaten 2009 bis 2015. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/04. Berlin 2018. URL: https://doi.org/10.20364/VA-18.04

(2) Fiehn, C., Holle, J., Iking-Konert, C., Leipe, J., Weseloh, C., Frerix, M., ... & Krüger, K. (2018). S2e-Leitlinie Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Springer Medizin.

(3) Albrecht, K., Binder, S., Minden, K. et al. Systematisches Review zur Schätzung der Prävalenz entzündlich rheumatischer Erkrankungen in Deutschland. Z Rheumatol (2023). https://doi.org/10.1007/s00393-022-01305-2

Offenlegungserklärung:

Diese Studie wurde von der Pfizer Pharma GmbH finanziert.
MJH, SR, LB sind Mitarbeiter der Pfizer Pharma GmbH. JR ist Mitarbeiterin der Gesundheitsforen Leipzig GmbH und bezahlte Beraterin der Pfizer Pharma GmbH für die Konzeption der Studie, die Durchführung der Analysen und die Interpretation der Ergebnisse. YM erhielt ein Honorar von der Pfizer Pharma GmbH im Zusammenhang mit dem Design der Studie und der Interpretation der Ergebnisse.

RA.26

Calciprotein particle uptake in monocytes triggers increased NLRP3 inflammasome-mediated IL-β release in rheumatoid arthritis.

Ferdinand Wagner[1], Erik Schilling[1], Supriya Murthy[2], Ulf Wagner[1], Maximilian Neuenfeld[1], Lina Werner[1], Magdalena Hahn[3], Caroline Schmidt[1]

[1]Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie, Leipzig, Deutschland
[2]Medical University of Vienna, Clinical Institute of Laboratory Medicine, Wien, Österreich
[3]Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gstroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie, Leipzig, Deutschland

---

Introduction:

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by recurrent inflammation of synovial joints. This is associated with progressive bone destruction. The resulting increase in calcium and phosphate concentrations impairs local mineral homeostasis. These conditions facilitate the formation of amorphous structures, called calciprotein particles (CPPs) [1, 2]. *In vitro* studies on monocytes revealed the pro-inflammatory effect of the particles. Cellular internalization of CPPs leads to activation of the NLRP3 inflammasome. The subsequent release of interleukin 1β (IL-1β) could contribute to inflammatory progression of RA [3].
This study visualizes and characterizes the process of CPP uptake at single cell level. The aim is to analyze the relationship between particle internalization and the following inflammatory response.

Methods:

CPP uptake was studied on primary monocytes from RA patients compared with age-matched healthy controls. Monocytes were obtained via ficoll density gradient centrifugation and subsequently stimulated with fluorescently labeled CPPs. To visualize cellular particle uptake, imaging flow cytometry (Amnis® ImageStream®X Mk II) and fluorescence microscopy (ZEISS AxioObserver) were performed. Analysis with different image processing programs and strategies (IDEAS 6.2, ZEN, Fiji/ImageJ) allowed a qualitative evaluation and quantification of CPP uptake into the cells. To assess the pro-inflammatory response to CPP internalization, the level of IL-1β secretion was determined.

Results:

Fundamental for the analysis was to evaluate diverse staining methodologies for CPPs in the context of cellular imaging. The use of fluorescently labeled bisphosphonates to detect CPPs in combination with advanced imaging analysis allowed reliable visualization of the CPP uptake into the endolysosomal system. Interestingly, imaging analysis revealed that monocytes from RA patients showed enhanced

internalization of CPPs compared to healthy controls. The increased particle uptake was associated with a significantly increased pro-inflammatory response.

Conclusion:

This study presents a novel qualitative, as well as quantitative, investigation of the CPP uptake in monocytes and demonstrates its association with NLRP3 inflammasome activation.
The increased pro-inflammatory response of monocytes from RA patients underlines the pathogenetic relevance of uptake and subsequent lysosomal digestion of CPPs.

References:

1. Brylka L, Jahnen-Dechent W (2013) The role of fetuin-A in physiological and pathological mineralization. Calcif Tissue Int 93:355–364. https://doi.org/10.1007/s00223-012-9690-6
2. van Niekerk G, Mitchell M, Engelbrecht A-M (2018) Bone resorption: supporting immunometabolism. Biol Lett 14. https://doi.org/10.1098/rsbl.2017.0783
3. Jäger E, Murthy S, Schmidt C et al. (2020) Calcium-sensing receptor-mediated NLRP3 inflammasome response to calciprotein particles drives inflammation in rheumatoid arthritis. Nat Commun 11:4243. https://doi.org/10.1038/s41467-020-17749-6

Disclosure Statement:

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

RA.27

Transcriptome analysis of rheumatoid arthritis (RA) patients to differentiate and characterize seronegative and seropositive RA

Tamara Möckel[1], Sebastian Boegel[1], Emilie Keller[1], Lara Kollmann[1], Andreas Schwarting[1 2]

[1]Department of Internal Medicine I, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Mainz, Deutschland
[2]Rheumatology Center Rhineland Palatinate, Bad Kreuznach, Deutschland

---

Einleitung:
Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory systemic disease which affects the synovium of joints and manifests clinically as a polyarthritis with typical symptoms such as pain, swelling, stiffness and limitations in joint function. RA patients exhibit increased activity of the peptidyl arginine deiminase (PAD) and consequently an enhanced citrullination of peptides. Autoantibodies, so-called ACPAs (anti-citrullinated protein antibodies), can be formed against these cyclic citrullinated peptides (CCP). Detection of ACPAs or rheumatoid factor (RF) indicates a seropositive RA, whereas seronegative RA patients are clinically conspicuous without detectable autoantibodies.

Methoden:
In the course of the UCA-Reg study, total RNA was isolated from 32 whole blood samples of RA patients and sequenced afterwards. The transcriptome analysis aimed to provide information on whether seronegative and seropositive RA can already be distinguished on mRNA level and to reveal if individual genes are differentially regulated in the two groups (seropositive and seronegative). Finally, bioinformatic data will be correlated with clinical parameters, subdivided into 30 categories (e.g., therapy, gender, severity of disease).

Ergebnisse:
First results of a principal component analysis (PCA) revealed clustering of the two patient groups. Seropositive and seronegative samples formed separate clusters. Furthermore, this finding correlated with the clinical observations.

Schlussfolgerung:
Based on these first analyses, our study lead to the assumption that RA can already be distinguished on mRNA level and that seems to enable the characterization of seronegative and seropositive patients. These first findings will be validated by using a larger cohort. In addition, the role of individual genes in both clusters will be investigated more detailed in the course of differential gene expression analysis. Final objective of our study is the identification of new biomarkers for the diagnosis or prognosis of RA as well as revealing potential target genes for the development of new therapeutics and treatment strategies.

RA.28

Behandlungsmuster in einer polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis-Population in Deutschland: eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von Krankenkassenabrechnungsdaten

Julia Borchert[1], Tonio Schönfelder[1 4], Simon Kock[3], Gerd Horneff[5 6], Pascal Klaus[2], Joanna Diesing[1], Ria Heinrich[1], Christine Hagemann[2], Heike Dally[2]

[1]Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung, Leipzig, Deutschland
[2]Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Deutschland
[3]InGef GmbH, Leipzig, Deutschland
[4]Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland
[5]Askleipos Klinik Sankt Augustin, Sankt Augustin, Deutschland
[6]Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland

Einleitung:

Eine frühe Behandlung von Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (polyJIA) kann Symptome lindern und Folgeschäden sowie Komorbiditäten reduzieren.[1] Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten sind allerdings nicht dazu in der Lage, zuverlässig eine ausreichende Reduktion zu erzielen. Mit der Zulassung des ersten zielgerichteten synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikums (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) steht erstmalig eine alternative Behandlungsoption zur Verfügung. Das Ziel dieser Studie war, aktuelle Behandlungsmuster bei neu-diagnostizierten Patienten mit polyJIA zu identifizieren und insbesondere Veränderungen in der Medikation, die auf ein unzureichendes Therapieergebnis hinweisen könnten, zu beschreiben.

Methoden:

Die retrospektive Kohortenstudie wurde auf Basis der WIG2- und der InGef-Forschungsdatenbanken durchgeführt, die jeweils eine nach Alter und Geschlecht repräsentative, disjunkte Stichprobe der GKV-Population in Deutschland mit ca. 3,5 bzw. 4 Millionen Versicherten umfassen. Patienten mit stationären und gesicherten ambulanten ICD-10-GM Diagnosecodes für polyJIA (M08.0, M08.3) wurden eingeschlossen. Betrachtet wurden JIA-Kohorten der Jahre 2014 und 2015 mit einem Baseline-Zeitraum von 1 Jahr zur Bestimmung der inzidenten Fälle und einem Follow-up-Zeitraum von 4 bzw. 3 Jahren. Analysiert wurde die Verschreibung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Glukokortikoiden (GK), konventionellen DMARDs (csDMARDs) und biologischen DMARDs (bDMARDs) im Baseline-Zeitraum, Index-Quartal (Diagnosestellung) und Follow-up-Zeitraum.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 179 polyJIA-Patienten in den Jahren 2014 (n=94) und 2015 (n=85) in den Datenbanken identifiziert. Die häufigsten verschriebenen Medikamente waren entzündungshemmende und antirheumatische Medikamente, Immunsuppressiva, Vitamin B12 und Folsäure (siehe Abbildung 1). Bei Diagnosestellung erhielten 34% (InGef) bzw. 69% (WIG2) der Patienten ein csDMARD und 11% (InGef) bzw. 17% (WIG2) ein bDMARD. Im Follow-up war der Anstieg des Einsatzes von bDMARDs stärker als von csDMARDs, jedoch nahm der Einsatz aller untersuchten Medikamente (einschließlich NSAR und GK) während des Follow-up-Zeitraums zu. Die Behandlungsmuster waren für beide Kohorten (2014 und 2015) ähnlich.

Schlussfolgerung:

Fast alle Patienten mit polyJIA hatten auch im Follow-up-Zeitraum Verschreibungen für NSAR, viele hatten eine Begleitmedikation mit GK zusätzlich zur Verschreibung von csDMARDS und bDMARDS. Dies deutet darauf hin, dass es an effektiven Therapieoptionen in der Behandlung von Patienten mit polyJIA, wie beispielswiese zielgerichteten synthetischen DMARDs, mangelt.

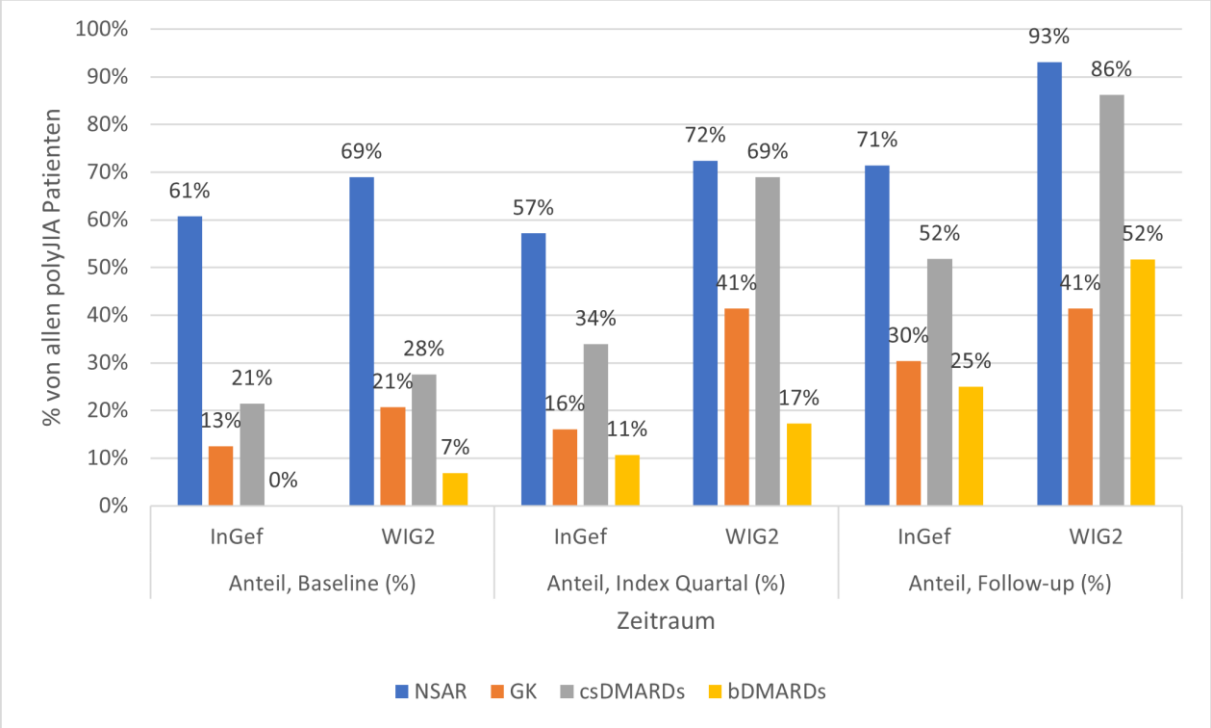


Abbildung 4: Verschriebene Medikamente für Patienten mit polyJIA in der Kohorte 2015, für Baseline-Jahr, Index-Quartal und Follow-up (bis zu 3 Jahre nach der Diagnose) in den Datenbanken InGef (n=56) und WIG2 (n=29)

*** Aus Datenschutzgründen können Werte von n<5 nicht angegeben werden**

Quellenangaben:

1 Oommen, P. T. & Schütz, C. (2019). S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“. Online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020l_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf (abgerufen am 07.03.2023).

Offenlegungserklärung:

- Gerd Horneff erfüllte Vortragstätigkeiten für Pfizer Pharma GmbH, Novartis AG und Sobi (Swedish Orphan Biovitrum AB) sowie Beratungstätigkeiten für MSD (MSD Sharp & Dohme GmbH) und Lilly und erhielt Forschungsgelder von der Novartis AG, MSD sowie der Roche Deutschland Holding GmbH.
- Julia Borchert, Joanna Diesing, Ria Heinrich und Tonio Schönfelder sind Angestellte der WIG2 GmbH (Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung), einem unabhängigen Forschungsinstitut, das im Auftrag der Pfizer Pharma GmbH für das Studiendesign, die Durchführung der Analysen, die Interpretation der Ergebnisse und das Verfassen der Zusammenfassung verantwortlich war.
- Pascal Klaus, Heike Dally und Christine Hagemann sind Angestellte der Pfizer Pharma GmbH
- Simon Kock ist Angestellter der InGef GmbH (Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH)

RA.29

Auswirkungen einer zweijährigen niedrigdosierten Glucocorticoid-Therapie auf Körpergewicht und Blutdruck bei Patienten mit rheumatoider Arthritis: Eine gepoolte Analyse individueller Patientendaten von fünf randomisierten kontrollierten Studien

Sabrina Mai Nielsen[2 3], Robin Christensen[2 3], John Kirwan[9], Ernest Choy[8], Maarten Boers[4], Zhivana Boyadzhieva[1], Frank Buttgereit[1], Linda Hartman[4], Ingiäld Hafström[6], Siegfried Wassenberg[7], Björn Svensson[5], Andriko Palmowski[1 2]

[1]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Deutschland
[2]The Parker Institute, Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, University of Copenhagen, Section for Biostatistics and Evidence-Based Research, Copenhagen, Denmark
[3]University of Southern Denmark, Odense University Hospital, Research Unit of Rheumatology, Department of Clinical Research, Odense, Denmark
[4]Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Department of Epidemiology and Biostatistics, and Amsterdam Rheumatology and Immunology Center, Amsterdam, Netherlands Antilles
[5]Lund University, Department of Clinical Sciences and Rheumatology, Faculty of Medicine, Lund, Sweden
[6]Karolinska Institutet, Division of Gastroenterology and Rheumatology, Department of Medicine Huddinge, Stockholm, Sweden
[7]Rheumazentrum Ratingen, -, Ratingen, Deutschland
[8]Cardiff University, CREATE centre, Cardiff, Vereinigtes Königreich
[9]University of Bristol, -, Bristol, Vereinigtes Königreich

Einleitung:

Hochdosierte Glucocorticoide (GCs) können zu Gewichtszunahme und Bluthochdruck führen. Es ist unklar, ob dies auch bei GCs in niedriger Dosierung (Prednisonäquivalent von ≤7,5mg/Tag) bei Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) auftritt. Frühere Studien konnten diese Forschungsfrage nicht abschließend beantworten: Beobachtungsstudien leiden an „Confounding by Indication“ und einzelne randomisierte Studien haben nicht ausreichend statistische Power.

Methoden:

Daten aus fünf randomisierten kontrollierten Studien mit zweijährigen Interventionen wurden gepoolt.[1-5] Die Interventionsgruppen erhielten GCs in einer Dosis von ≤7,5 mg/Tag Prednisonäquivalent, in allen Studien war die gleichzeitige Behandlung mit DMARDs erlaubt. Alle Studien stammten aus Europa. Ko-primäre Endpunkte waren Unterschiede in der Veränderung von Körpergewicht (kg) und mittlerem arteriellem Blutdruck (MAP; mmHg) nach zwei Jahren. Sekundärer Endpunkt war die Veränderung in der Anzahl blutdrucksenkender Medikamente. Alle Analysen

basierten auf Kovarianzanalysen mit Studien-ID als Random Effect. Fehlende Daten wurden durch multiple Imputation berücksichtigt. Es wurde ein vorab veröffentlichtes Studienprotokoll befolgt.

Ergebnisse:

Eingeschlossen wurden 1.112 Teilnehmer (mittleres Alter 61 ± 15 Jahre; 68% Frauen; mittlerer DAS28 4,87 ± 1,16; medianer Health Assessment Questionnaire 1,38 [0,80-2,25]; mediane Krankheitsdauer 1 Jahr [0,42-7]). 64% bzw. 67% der Patienten mit verfügbaren Daten waren ACPA- bzw. Rheumafaktor-positiv. Die meisten Patienten (44%) waren Nie-Raucher. Die Ausgangswerte für Gewicht und Blutdruck betrugen 73kg ± 14 und 98mmHg ± 12; der Median der Anzahl blutdrucksenkender Medikamente lag bei 0 (Interquartilsabstand 0; 1). Nach zwei Jahren hatten die Patienten unter GCs im Durchschnitt 1,1kg (95%CI 0,5 bis 1,8; $p < 0,001$; **Tabelle**) mehr Gewicht zugenommen als die Kontroll-Patienten. In beiden Gruppen erhöhte sich der MAP um 2-3mmHg, ohne dass es einen Unterschied zwischen den Gruppen gab (-0,4; 95% CI -3,0 bis 2,2mmHg; $p = 0,19$; **Tabelle**). Die Veränderung der Anzahl der Antihypertensiva war gering und in beiden Gruppen ähnlich. Diese Ergebnisse waren konsistent in Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen von übergewichtigen oder hypertensiven Patienten sowie beim Vergleich von GCs in einer Dosierung von 5mg/d mit 7,5mg/d konsistent.

Schlussfolgerung:

Wir präsentieren belastbare Belege dafür, dass niedrigdosierte GCs über zwei Jahre bei Patienten mit RA zu einer zusätzlichen Gewichtszunahme von etwa einem Kilogramm führen, aber keine Veränderungen des Blutdrucks verursachen.

Quellenangaben:

1 Boers et al. Ann Rheum Dis 2022 2 Kirwan et al. NEJM 1995 3 Choy et al. Ann Rheum Dis 2005 4 Wassenberg et al. Arthritis Rheumatol 2005 5 Svensson Arthritis Rheumatol 2005

Tabelle. Änderungen von Gewicht und mittlerem arteriellem Blutdruck in GC- und Kontrollgruppen über zwei Jahre.

	n	GCs	n	Kontrollen	Kontrast	P value
Gewicht, kg	547	1,9 (0,8)	565	0,7 (0,8)	1,1 (0,5 to 1,8)	<0,001
Mittlerer arterieller Blutdruck, mmHg	429	2,3 (1,3)	433	2,7 (1,4)	–0,4 (–3,0 to 2,2)	0,19
Anzahl antihypertensiver Medikamente*	276	0 (0;0)	282	0 (0;0)	0 (0 to 0)	**

Werte sind least squares mean changes (Standarderror) und 95%-Konfidenzintervalle soweit nicht anders **beschrieben**.

* Nicht-normalverteilt: Die geschätzten Werte sind mediane Änderungen (Interquartilsabstand).

** Dem Studienprotokoll entsprechend wurde für dieses Sekundäroutcome kein Signifikanztest durchgeführt.

Offenlegungserklärung:

AP, JO, SMN, JK, IH, LH, BS, ZB, SW, and RC have no conflicts of interest to disclose. FB has received consultancy fees, honoraria and travel expenses from Abbvie, Pfizer, Gruenenthal, and Horizon Therapeutics, all unrelated to this manuscript. MB has received consultancy fees from Novartis unrelated to this manuscript. EC has received research grants and honoraria from Abbvie, Bio-Cancer, Biocon, Biogen, Chugai Pharma, Eli Lilly, Fresenius Kai, Galapagos, Gilead, Janssen, Pfizer, Sanofi, and UCB unrelated to this manuscript.

RA.30

Fatigue bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis: Hinweise für Assoziation mit dem Ile-164-Polymorphismus des Beta-2-Adrenorezeptors

Julian Philipp[1], Olga Seifert[2], Christoph Baerwald[2]

[1]Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie, Rheumatologie, Leipzig, Deutschland
[1]Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie, Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

---

Einleitung:

Dysregulation des autonomen Nervensystems scheint in der Pathogenese der Fatigue eine große Rolle zu spielen. Es gibt Hinweise für genetische Assoziationen von Polymorphismen des Beta-2-Adrenorezeptors und rheumatoider Arthritis. Wir haben in dieser Arbeit den Zusammenhang dieser Polymorphismen auf Fatiguesymptomatik bei RA Patienten untersucht.

Methoden:

Mittels PCR wurden 92 ambulante RA Patienten auf Polymorphismen des Beta-2-Adrenorezeptors untersucht. Neben Laborwerten und klinischen Parametern wurden Fragebögen (MFI-20, PSQ-30, HAQ-DI, BDI) zur Beurteilung der Symptomatik genutzt.

Ergebnisse:

34,7% der untersuchten Patienten erfüllten die Kriterien für Fatigue. Patienten mit Fatiguesymptomatik wiesen häufiger das Allel Ile an Position 164 (OR 7.33 95% CI 1.09 bis 59.8, p=0.049) auf. Während sich eine signifikante Assoziation nur für die MFI-Subskala „General fatigue“ zeigte (p=0.014), konnte der größte klinische Unterschied für diesen Polymorphismus bei mentaler Fatigue beobachtet werden (Allel-Träger: 8.23, SD: 4.22, Nicht-Allel-Träger: 5.67, SD: 1.56, p=0.089, Cohen’s d=0.629). Weiterhin beobachteten wir eine signifikante Assoziation von Krankheitsaktivität (p=0.038), Stress (p<0.001) und Depression (p<0.001) zu Fatigue. Während physische Fatigue mit Krankheitsaktivität (p=0.009) und Depression (p=0.001) korrelierte, zeigten sich für mentale Fatigue Assoziationen mit Depressionen (p=0.001) und Stress (p=0.028). Für die klinischen Faktoren Seropositivität, CRP, Gelenkerosionen, Biologikatherapie oder Fibromyalgie ergab sich kein Zusammenhang mit Fatigue.

Schlussfolgerung:

Es konnte gezeigt werden, dass der Ile164 Polymorphismus das Ausmaß von Fatigue bei RA Patienten beeinflussen könnte. Der Zusammenhang zeigte sich vor allem für mentale Fatigue. Dies gibt weitere Hinweise für einen genetischen Hintergrund von Fatigue und der pathogenetischen Rolle von autonomer Dysregulation.

RA.31

Effects of supplementation with medium-chain fatty acids and fiber on disease activity in rheumatoid arthritis patients

Ulrike Kämmerer[1], Thorsten Marquardt[3], Monika Reuss-Borst[2 5], Christina Heidt[4]

[1]University of Wuerzburg, Department of Obstetrics and Gynaecology, Würzburg, Deutschland
[2]Hescuro Center for Rehabilitation and Prevention Bad Bocklet, Bad Bocklet, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Münster (UKM), General Pediatrics, Metabolic Diseases, Münster, Deutschland
[4]University of Muenster, Münster, Deutschland
[5]Georg-August University of Goettingen, Department of Nephrology and Rheumatology, Göttingen, Deutschland

---

Introduction

Certain gut-associated metabolites including medium-chain fatty acids (MCFAs) and short-chain fatty acids (SCFAs), which are ketogenic, may play a role in bone-related diseases such as RA. Many preclinical studies have confirmed that butyrate could ameliorate the damage in RA. However, the role of MCTs has not been investigated in human RA studies to date.
The potential for a ketogenic diet to reduce inflammation has gained greater awareness in recent years. Beta-hydroxybutyrate (BHB) is the most abundant circulating ketone and recent evidence indicates that BHB may be able to act as a direct signal to inhibit cellular pathways involved in inflammation. BHB can also be increased independent of whatever else is eaten by supplementation with MCFAs allowing for induction of ketosis without requiring additional metabolic adaptations.

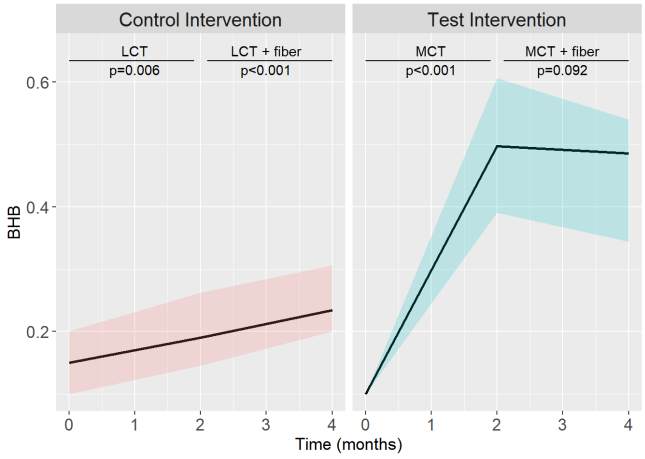
Methods

Our aim was to investigate the effect of supplementation of regular diet with medium-chain triglycerides with and without fiber on disease activity as measured by SDAI (Simplified Disease Activity Index) in RA patients.
A total of 61 patients with RA on stable drug treatment were randomly assigned to a twice-daily control regime or to a twice-daily regime of a dietary supplement, containing medium-chain triglycerides (MCTs) 30 g/day, for 8 weeks followed by a second twice-daily regimen of combining MCTs (30 g/day) plus fiber (30 g/day) for an additional 8 weeks. At baseline (t0), week 8 (t2) and week 16 (t4), clinical assessment, routine laboratory, gut microbiota composition, and immunologic parameters were measured. The primary outcome was a change in Simple Disease Activity Index (SDAI) from baseline to week 16. Secondary endpoint measures included the change in BHB levels from baseline to t2 and t4. The study was conducted from August 2021 to October 2022.

Results

There was a significant decrease in the SDAI in the test group compared to the control group between t0 and t4 was seen (p = 0.008) using Wilcoxon's Signed Rank test. Descriptive results of BHB levels are summarized in Figure 1.

Figure 1. Descriptive BHB results between test and control group and t0, t2 and t4



Conclusion

Our preliminary results showed a significant reduction in disease activity as measured by SDAI in RA patients through supplementation of the regular diet with medium-chain triglycerides in combination with fiber compared to consuming a control supplement.
The results of this study showed a significant increase in BHB levels (t4 – t0) through supplementation of the regular diet with medium-chain triglycerides alone that was sustained when MCTs were combined with fiber compared to consuming a control supplement of long chain triglycerides (LCTs) with and without fiber.
We are currently investigating our hypothesis that the mechanism by which MCTs could further reduce disease activity is through microbiota-mediated host effects on gut-barrier function and autoimmunity.

References

1. Cavaleri, F., & Bashar, E. (2018). Potential Synergies of β-Hydroxybutyrate and Butyrate on the Modulation of Metabolism, Inflammation, Cognition, and General Health. *Journal of nutrition and metabolism*, *2018*, 7195760. https://doi.org/10.1155/2018/7195760.
2. Shcherbakova, K., Schwarz, A., Apryatin, S., Karpenko, M., & Trofimov, A. (2022). Supplementation of Regular Diet With Medium-Chain Triglycerides for Procognitive Effects: A Narrative Review. *Frontiers in nutrition*, *9*, 934497. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.934497.
3. Srivastava, R. K., Sapra, L., & Mishra, P. K. (2022). Osteometabolism: Metabolic Alterations in Bone Pathologies. *Cells*, *11*(23), 3943. https://doi.org/10.3390/cells11233943

Conflict of interest

NONE.

RA.32

Therapieansprechen und -retentionsraten einer einjährigen Baricitinib-Therapie bei älteren, vortherapierten Patienten mit rheumatoider Arthritis

Priyanka Böttger[1], Ulf Müller-Ladner[1], Philipp Klemm[1], Uwe Lange[1], Nils Schulz[1]

[1]Justus-Liebig-Universität Gießen, Campus Kerckhoff, Abteilung für Rheumatologie, klinische Immunologie, Osteologie und physikalische Medizin, Bad Nauheim, Deutschland

---

Einleitung:

In einer Subanalyse der RAJAK-Studie (DRKS00020780), welche den Effekt einer Januskinase-Inhibition (JAKi) auf die Knochendichte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) evaluierte, wurde das Therapieansprechen einer einjährigen Baricitinib-Therapie bei Patienten > 65 Jahre und/oder „difficult-to-treat“ (D2T)-RA-Patienten im Vergleich zu Patienten mit primärem csDMARD-Versagen analysiert.
Die European League Against Rheumatism (EULAR) definierte 2021 folgende D2T-Kriterien [1]:

i. ≥ 2 gescheiterte Vortherapien mit biological (b) oder targeted synthetic (ts) disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD)
ii. Moderate bis hohe Krankheitsaktivität, Unfähigkeit der Prednisolonreduktion oder radiographische Progression
iii. Einschätzung des Behandlers.

Methoden:

Eingeschlossen wurden Patienten mit gesicherter RA (ACR/EULAR-Klassifikationskriterien 2010) und hoher Krankheitsaktivität, welche eine Therapie mit Baricitinib begannen. Zu Beginn und nach einem Jahr wurden Krankheitsaktivität (Disease Activity Score 28 (DAS28) und clinical Disease Activity Index (cDAI)), Prednisolon-Tagesdosis und Therapieretention analysiert.

Ergebnisse:

35 von 46 Patienten nahmen über 12 Monate teil und konnten analysiert werden. 11 (24%) Patienten beendeten die Therapie mit Baricitinib vorzeitig (fehlende Wirksamkeit n=8 (17%), nebenwirkungsbedingt n= 3 (7%)). Von diesen waren 7 (64%) > 65 Jahre bzw. 2 (18%) D2T-RA Patienten. Die Patientencharakteristika zeigt Tab. 1.
Nach einjähriger Baricitinib-Therapie zeigte sich im Gesamtkollektiv eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität gemessen im DAS28 und cDAI ($p<0,0002$ bzw. $p<0,001$). Die durchschnittliche Prednisolon-Tagesdosis fiel von 8,4 auf 2,6 mg ($p<0,0002$) (Tab. 2).

Es zeigte sich ein signifikantes Therapieansprechen (cDAI, DAS28) bei primären csDMARD-Versagern (p jeweils <0,001), jedoch nicht beim D2T-Kollektiv zwischen den Gruppen. Bei Patienten ≥ 65 Jahren zeigte sich im Gegensatz zu den < 65-Jährigen ein signifikantes Therapieansprechen. Im Vergleich beider Gruppen ergab sich kein relevanter Unterschied (Tab. 3).
Insgesamt war die Retentionsrate im D2T-Kollektiv am höchsten (88,9%) (Tab. 4).

Schlussfolgerung:

Unter einjähriger Baricitinib-Therapie zeigte sich eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität (cDAI und DAS28) wie auch der Prednisolon-Tagesdosis. Im Vergleich entwickelte sich die Krankheitsaktivität bei Patienten ohne erfüllte D2T-Kriterien signifikant besser, bei Patienten < und > 65 Jahren zeigten sich keine relevanten Unterschiede. Trotz nichtsignifikantem Therapieansprechen wies das D2T-Patientenkollektiv im Vergleich die höchste Retentionsrate auf.

Tab. 1: Patientencharakteristika bei Einschluss

Eigenschaft:	n
Patientenanzahl	46
Geschlecht:	
Weiblich	33
Männlich	13
Alter in Jahren (MW, SD)	64 ± 11
Krankheitsdauer in Jahren (MW, SD)	10 ± 10,6
Antikörperstatus:	
RF +	23
ACPA +	19
Vorangegangene b-/ts-DMARD-Therapien:	
0	19
1	9
≥ 2	18
Durchschnittliche Prednisolon-Tagesdosis in mg (MW, SD)	9,8 ± 9,6
Dosis Baricitinib:	
2 mg/ Tag	3
4 mg/ Tag	43
Begleitende csDMARD-Therapie mit Methotrexat	16
Krankheitsaktivität:	
cDAI (MW, SD)	21,6 ± 8,0
DAS28-CRP (MW, SD)	4,4 ± 0,9

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; RF: Rheumafaktoren; ACPA: anti-citrullinierte Protein-Antikörper; cs-/ b-/ ts-DMARD: conventional synthetic/ biological/ targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug; cDAI: clinical Disease Activity Index; DAS28: Disease Activity Score 28;

Tabelle 2: Klinische und laborchemische Verlaufsparameter
Änderungen der Verlaufsparameter nach einem Jahr, angegeben in Mittelwerten, Standardabweichung und Anzahl

Eigenschaft	Beginn (Zeitpunkt 0)	Endpunkt (nach 1 Jahr)	p-Wert*
Krankheitsaktivität:			
cDAI	22,07 ± 7,84	14,74 ± 9,44	**<0,001**
DAS28-CRP	4,36 ± 0,78	3,53 ± 1,15	**<0,0002**
Durchschnittliche Prednisolon-Tagesdosis in mg	8,44 ± 8,19	2,6 ± 3,03	**<0,0002**

cDAI: clinical Disease Activity Index; DAS28: Disease Activity Score 28; CRP: C-reaktives Protein

* T-Test für abhängige Stichproben

Tabelle 3: Subgruppenanalysen: Therapieansprechen in Abhängigkeit der Anzahl der b-/ ts-DMARD-Vortherapien und des Alters
Änderungen der Krankheitsaktivität gemessen im cDAI und DAS28-CRP nach einem Jahr, angegeben in Mittelwerten und Standardabweichung

Eigenschaft	Beginn (Zeitpunkt 0)	Endpunkt (nach 1 Jahr)	p-Wert*
Anzahl b-/ ts-DMARD-Vortherapien:			
0 (n=13):			
cDAI	21,77 ± 8,52	10,54 ± 7,53	**<0,0004**
DAS28-CRP	4,47 ± 0,86	3,04 ± 0,94	**<0,0001**
1 (n=6):			
cDAI	18,67 ± 4,75	16,83 ± 9,01	0,67
DAS28-CRP	3,92 ± 0,44	3,6 ± 1,17	0,63
≥ 2 (D2T) (n=16):			
cDAI	21,56 ± 8,1	17,38 ± 9,77	0,202
DAS28-CRP	4,43 ± 0,76	3,9 ± 1,14	0,076
Intergruppenvergleich Endpunkt	**0**	**≥ 2**	**p-Wert#**
cDAI	10,54 ± 7,53	17,38 ± 9,77	**<0,05**
DAS28-CRP	3,04 ± 0,94	3,9 ± 1,14	**<0,041**
Alter:	**Beginn (Zeitpunkt 0)**	**Endpunkt (nach 1 Jahr)**	**p-Wert***
< 65 Jahre (n=16):			
cDAI	21,67 ± 7,18	16,25 ± 10,68	0,133
DAS28-CRP	4,39 ± 0,62	3,73 ± 1,19	0,077
≥ 65 Jahre (n=19):			
cDAI	22,39 ± 8,34	13,47 ± 8,04	**<0,002**
DAS28-CRP	4,33 ± 0,89	3,37 ± 1,08	**<0,0002**
Intergruppenvergleich Endpunkt	**< 65 Jahre**	**≥ 65 Jahre**	**p-Wert#**
cDAI	16,25 ± 10,68	13,47 ± 8,04	0,414
DAS28-CRP	3,73 ± 1,19	3,37 ± 1,08	0,372

n: Anzahl; cDAI: clinical Disease Activity Score; DAS28: Disease Activity Score 28; CRP: C-reaktives Protein; b-/ ts-DMARD: biological/ targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug; D2T: „difficult-to-treat“

* T-Test für abhängige Stichproben; # T-Test für unabhängige Stichproben

Tabelle 4: Retentionsraten

Eigenschaft	Beginn (Zeitpunkt 0)	Endpunkt (nach 1 Jahr)	Prozent
Patientenanzahl	46	35	76,1%
Anzahl b-/ ts-DMARD-Vortherapien			
0	19	13	68%
1	9	6	66,7%
≥ 2 (D2T)	18	16	88,9%

b-/ ts-DMARD: biological/ targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug; D2T: „difficult-to-treat“

Quellenangaben:

1. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2021; 80: 31-35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217344

Offenlegungserklärung:

Keine Interessenskonflikte

RA.33

Effectiveness and safety of GP2015 in patients with rheumatoid arthritis in Germany: Final results of the COMPACT study

Shrihari Jathanakodi[2], Herbert Kellner[3], Marc Schmalzing[1], Silke Zinke[4], Charlotte Both[2], Thomas Alexander Kupka[5]

[1]Rheumatology/Clinical Immunology, Department of Internal Medicine II, University Hospital, Wuerzburg, Deutschland
[2]Sandoz Hexal AG, Holzkirchen, Deutschland
[3]Center for Rheumatology and Gastroenterology, Hospital Neuwittelsbach, Munich, Deutschland
[4]Rheumapraxis Berlin-Lichtenberg, Berlin, Deutschland
[5]Rheumazentrum Kupka, Altenburg, Deutschland

Introduction:
COMPACT, a non-interventional study evaluated the persistence, effectiveness, and safety in patients with rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA), or axial-spondyloarthritis (axSpA) treated with GP2015 (an etanercept [ETN] biosimilar) in real-world conditions. Herein, we report the effectiveness and safety data from the study, focusing on German RA patients who were in clinical remission or had low disease activity (LDA) under treatment with reference ETN or other biosimilar ETN [iETN] or who were biologic-naïve and treated with GP2015.

Methods:
Patients (≥18 years) who have been treated with GP2015 were categorized based on prior treatment status (Groups A-D): patients in clinical remission or LDA under treatment with reference ETN or iETN and switched to GP2015, patients who received non-ETN–targeted therapies and switched to GP2015, biologic-naïve patients who started GP2015 after conventional therapy failure and DMARD-naïve RA patients considered suitable for treatment initiation with GP2015 as first line biologic. Effectiveness and patient-reported outcomes assessed through Month 12 included Disease Activity Score 28-joint count Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS28-ESR) and Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI).

Results:
*A total of 458 patients (RA, n=285; PsA, n=79; axSpA, n=94) were recruited from Germany. Of the 285 patients with RA, 65 were switched from iETN and 189 were biologic-naïve. After 12 months of treatment with GP2015, patients achieved comparable DAS28 scores and HAQ-DI scores when switched from iETN. No major difference was seen in the patients who were biologic naïve and started GP2015 as their first line biologic from baseline to month 12 for DAS28 and HAQ-DI (**Table**). Across patient groups no major differences were observed in the disease activity scores and PRO between baseline and Month 12 that may be explained by the ongoing GP2015 treatment before enrolment. Rate of Injection site reaction was low across the groups (**Table**)*

Table. Effectiveness and safety outcomes in RA patients treated with GP2015

Effectiveness		**Group A (N=65)**	**Group C (N=189)**
DAS28-ESR mean±SD	Baseline	2.2±0.7	3.5±1.5
	Week 24	2.0±0.9	2.8±1.3
	Month 12	2.2±1.0	2.9±1.3
Patient-reported outcome			
HAQ-DI mean±SD	Baseline	0.7±0.6	0.9±0.7
	Week 24	0.7±0.7	0.8±0.6
	Month 12	0.7±0.6	0.9±0.7
Safety outcomes, n (%)			
Patients with at least one AE		38 (58.5)	126 (66.7)
Patient with at least one SAE		11 (16.9)	27 (14.3)
Patients who discontinued due to AE		3 (4.6)	7 (3.7)
Patients with at least one ISR		5 (7.7)	3 (1.6)

Group A: Patients in clinical remission or low disease activity under treatment with reference ETN or iETN than GP2015 and switched to GP2015;
Group C: Biologic-naïve patients who started GP2015 after conventional therapy failure.
AE, adverse events; DAS28-ESR, Disease Activity Score 28-joint count Erythrocyte Sedimentation Rate; ETN, etanercept; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; iETN, other biosimilar ETN; ISR, injection site reaction; N, total number of patients in the treatment group; n, number of patients; ISR, injection site reaction; SAE, serious AE

Conclusion:
Switch from iETN to GP2015 does not impact the effectiveness and safety of ETN in patients with RA. No new safety signals were reported.These data are consistent with the results reported for the overall population[1].

References:
1. Schmalzing M, et al. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:589-590.

Disclosure Statement:
Marc Schmalzing: Compensation for consultancies: Chugai/Roche, Hexal/Sandoz, Gilead, AbbVie, Janssen-Cilag, Boehringer/Ingelheim, onkowissen.de, EUSA-Pharma, Novartis, AstraZeneca, Amgen, medac, Lilly, Galapagos, UCB; Speaker's fees: Novartis, AbbVie, AstraZeneca, Chugai/Roche, Janssen-Cilag, Gilead, Boehringer/Ingelheim, Mylan, Galapagos, EUSA-Pharma; Travel grants: Chugai/Roche, Boehringer/Ingelheim, Celgene, Medac, UCB, Mylan, Galapagos
Charlotte Both: Employee of Sandoz Hexal AG
Thomas Kupka: Consulting or lecturing for: Abbvie, Amgen, Astra Zeneca, Fresenius, Galapagos, Janssen, Lilly, Mylan, Novartis, Sanofi, UCB.
Committees: State chair of the Thuringia state group in the BDRh, member of the VV of KV Thuringia
Shrihari Jathanakodi: Employee of Sandoz Hexal AG
Silke Zinke: Fees for studies and lectures from: Abbvie, Jannsen, Ucb, Lilly, Galapagos, Fresenius
Herbert Kellner: Speakers bureau: Abbvie, Boehringer, Biogen, Celgene, Celltrion, Fresenius, Galapagos, Hexal, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Viatris, Novartis, UCB, Sandoz, Sanofi-Aventis

RA.34

Subcutaneous Tocilizumab is Effective and Safe in Different Body Mass Index (BMI) Categories (Non-interventional Study ARATA)

Martin Aringer[4], Dagmar Strotkamp[3], Frank Behrens[1], Siegfried Wassenberg[5], Gerd-Rüdiger Burmester[2], Christopher Amberger[6]

[1]CIRI/Rheumatology University Hospital and Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology IME, and Fraunhofer Cluster of Excellence for Immune-Mediated Diseases CIMD, Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Frankfurt am Main, Deutschland
[2]Charité-Universitätsmedizin, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Deutschland
[3]Chugai Pharma Germany GmbH, Rheumatology, Frankfurt, Deutschland
[4]Division of Rheumatology, Department of Medicine III, TU Dresden, Dresden, Deutschland
[5]Rheumazentrum Ratingen, Ratingen, Deutschland
[6]Rheumatologische Gemeinschaftspraxis, Bad Neuenahr, Deutschland

---

Introduction:

The influence of BMI on the effectiveness of subcutaneous tocilizumab (TCZ s.c.) has not been systematically investigated in a prospective long-term study under real-world conditions. The non-interventional study ARATA (NCT02251860, first patient in 05/2014, last patient out 07/2020) analyzed for the first time effectiveness, safety and patient-reported outcomes (PROs) of TCZ s.c. in different BMI categories of rheumatoid arthritis (RA) patients in Germany over up to 2 years.

Methods:

Analyzed BMI categories were normal weight ('nw', BMI ≥18.5 to ≤25 kg/m^2, n=428 patients in the safety set), overweight ('ow', BMI 25 to ≤30 kg/m^2, n=440 patients), and obese ('ob', BMI >30 kg/m^2, n= 338 patients). RA Patients were treated with TCZ s.c. according to the German label (162 mg s.c. once per week per pre-filled pen or syringe).

Results:

At baseline, patients with a higher BMI had more frequently comorbidities and a higher RA disease activity. During the study, they experienced more frequently Adverse Events (AEs), Serious AEs and AEs of Special Interest. The highest BMI category had a shorter treatment duration (ob 63.2 ± 41.9 weeks, ow 67.6 ± 41.1 weeks, nw 71.8 ± 41.9 weeks) and a higher TCZ s.c. discontinuation rate (ob 113/338 [33.4%], ow 133/440 [30.2%], nw 100/438 [22.8%] patients). Similar proportions of patients in the BMI subgroups reached DAS28-ESR functional remission up to week 104 (nw: 73.5% [303/412],

ow: 74.1% [297/401], ob: 69.8% [222/318] patients; baseline nw: 7.1% [24/338], ow: 3.5% [11/313], ob: 2.4% [6/253] patients). RA patients in the highest BMI category reported numerically higher mean pain and fatigue scores and Beck Depression Inventory II scores than RA patients in the two lower analyzed BMI categories. Mean sleep disturbance scores were higher in RA patients in the two higher BMI categories. Pain, fatigue, depression and sleep disturbance improved in all BMI categories during the ARATA study.

Conclusion:

TCZ s.c. was shown to be an effective and safe therapy that reduced pain, fatigue, sleep disturbance and depression in RA patients in all analyzed BMI categories ≥18.5 in daily clinical practice in Germany.

Disclosures:

Conflicts of Interest: F. Behrens received research grants, consulting fees, travel support, and/or speaker's fees from Abbvie, Affibody, Amgen, Bionorica, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Iron4u, Leo, Lilly, Galapagos, Genzyme, GSK, Moon-Lake, MSD, Novartis, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, and UCB. G.R. Burmester received speaker's fees, funding for research or training, or compensation for consultancies or board memberships from Roche, Sanofi and Chugai Pharma Germany GmbH. D. Strotkamp is an employee of Chugai Pharma Germany GmbH. M. Aringer received consulting fees, and/or speaker's fees from Abbvie, BMS, Chugai, Galapagos, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, and UCB. S. Wassenberg received research funding from Fraunhofer Society, speakers' honoraria from Abbvie, Celgene, Lilly, Hexal, MSD, Pfizer, and Sanofi, consultancy fees from Abbvie, Amgen, BMS, Gilead, Lilly, Nichi-Iko, Pfizer and Sanofi, and grants from Pfizer. C. Amberger received speaker's fees, funding for research or training, or compensation for consultancies or board memberships from Abbvie, Amgen, BMS, Chugai, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, and Roche.

Acknowledgements:

Medical writing support, under the guidance of the authors, was provided by Kirsten Dahm, PhD (AMS Advanced Medical Services GmbH, Mannheim, Germany) and funded by Chugai Pharma Germany.

RA.35

Efficacy and safety of nintedanib in elderly patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases (ILDs)*

Masaki Okamoto[4], Francesco Bonella[3], Sara Tomassetti[5], Dirk Lievens[10], Claudia Valenzuela[6], Elisabeth Bendstrup[8], Corinna Miede[9], Ulf Müller-Ladner[1], Teng Moua[2], Wim Wuyts[7]

[1]Kerckhoff-Klinik, Rheumatology and Clinical Immunology, Bad Nauheim, Deutschland
[2]Mayo Clinic Rochester, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Rochester, MN, United States
[3]Ruhrlandklinik, University Hospital, Duisburg-Essen University, Interstitial and Rare Lung Disease Unit, Essen, Deutschland
[4]Kurume University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Respirology, Neurology, and Rheumatology, Kurume, Japan
[5]Careggi University Hospital, Department of Experimental and Clinical Medicine, Florence, Italy
[6]Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autonoma de Madrid, Madrid, Spain
[7]University Hospitals Leuven, Unit for Interstitial Lung Diseases, Department of Pulmonary Medicine, Leuven, Belgium
[8]Centre for Rare Lung Diseases, Aarhus University Hospital, Department of Respiratory Diseases and Allergy, Aarhus, Denmark
[9]mainanalytics GmbH, Sulzbach (Taunus), Deutschland
[10]Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Deutschland

---

Rationale:

Elderly ILD patients are more likely to be frail and have comorbidities that complicate their care. We investigated the efficacy and safety of nintedanib in elderly patients with progressive fibrosing (PF-) ILDs other than idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in the INBUILD trial.

Methods:

Patients had a chronic fibrosing ILD other than IPF, reticular abnormality with traction bronchiectasis (with/without honeycombing) of >10% on HRCT, and met ILD progression criteria within the 24 months before screening, despite appropriate management in clinical practice. Patients were randomized to nintedanib or placebo. We analyzed the FVC decline (mL/year) over 52 weeks in subgroups by age <75 vs ≥75 years at baseline. Interaction p-values assessed potential heterogeneity in the effect of nintedanib versus placebo between subgroups. Adverse events (AEs) are presented descriptively.

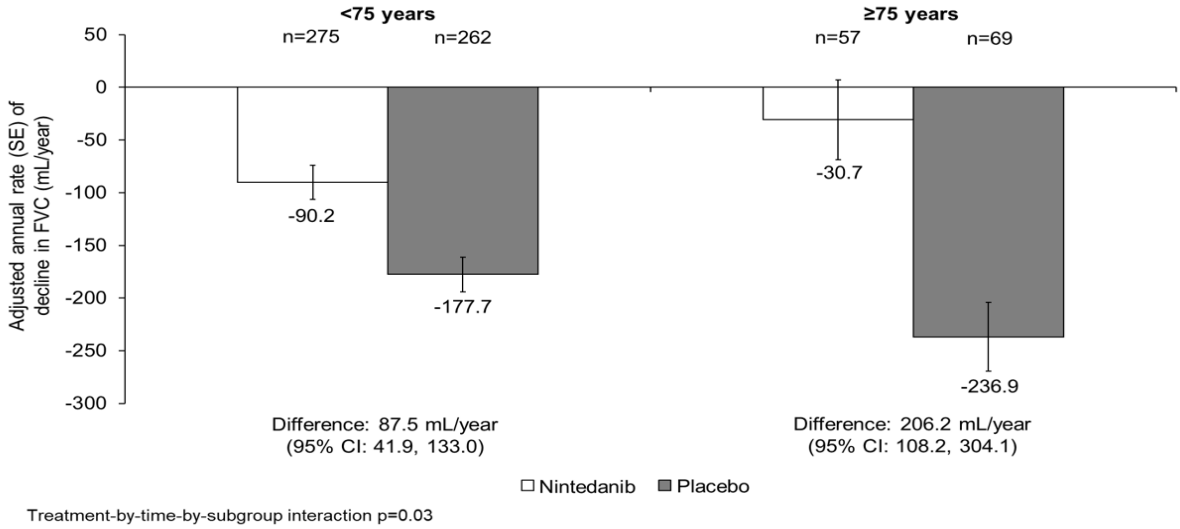
Results:

Of 663 patients, 126 (19.0%) were aged ≥75 years at baseline. In patients <75 and ≥75 years, respectively, 52.0% and 61.1% were male, mean (SD) age 62.8 (8.3) and 78.5 (3.1) years, weight 78.0 (17.5) and 72.4 (16.5) kg, BMI 28.5 (5.5) and 27.1 (4.3) kg/m2, FVC 68.3 (15.3) and 71.9 (16.8) % predicted and DLco 46.5 (14.0) and 44.7 (12.1) % predicted. In placebo, the FVC decline was numerically greater in patients aged ≥75 than <75 years (Figure). Nintedanib reduced the FVC decline in both subgroups by age, with a greater effect in patients ≥75 than <75 years (p=0.03 for treatment-by-time-by-subgroup interaction). In the nintedanib and placebo groups, respectively, the proportions of patients with AEs leading to treatment discontinuation were 18.9% and 13.4% in patients aged <75 and 36.8% and 18.8% in those ≥75 years, and the proportions of patients with serious AEs were 42.9% and 45.8% in those <75 years and 50.9% and 63.8% in those ≥75 years.

Conclusions:

In patients with PF-ILDs other the IPF, nintedanib reduced the FVC decline both in patients aged ≥75 years and in younger patients, with a greater treatment effect in the elderly. AEs leading to treatment discontinuation were more frequent in patients ≥75 than <75 years. Proactive management of AEs is important to help maintain patients on antifibrotic therapy.

Figure. Rate of decline in FVC (mL/year) over 52 weeks in the INBUILD trial in subgroups by age at baseline



*previously presented at ATS 2022; ‡presenting on behalf of the authors

RA.36

Continued Treatment with Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Autoimmune Disease-Related Interstitial Lung Diseases (ILDs): Data from INBUILD-ON*

Heiko Mueller[10], Hanns-Martin Lorenz[5], Wim A Wuyts[4], Vincent Cottin[3], Carl Coeck[6], Francesco Bonella[2], Danielle Antin-Ozerkis[1], Klaus B Rohr[7], Eric L Matteson[8], Nazia Chaudhuri[9]

[1]Yale University School of Medicine, Section of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, New Haven, CT, United States
[2]Ruhrlandklinik, University of Duisburg-Essen, Center for Interstitial and Rare Lung Diseases, Pneumology Department, Essen, Deutschland
[3]Louis Pradel Hospital, University of Lyon, INRAE, Coordinating Reference Center for Rare Pulmonary Diseases, Lyon, France
[4]University Hospitals Leuven, Unit for Interstitial Lung Diseases, Department of Pulmonary Medicine, Leuwen, Belgium
[5]University Heidelberg, Rheumatology, Heidelberg, Deutschland
[6]Boehringer Ingelheim SComm, Brussels, Belgium
[7]Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Deutschland
[8]Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, MN, United States
[9]Manchester University Foundation Trust, Wythenshawe, North West Interstitial Lung Disease Unit, Manchester, Vereinigtes Königreich
[10]Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Deutschland

---

Background:

In INBUILD in patients with progressive fibrosing (PF-) ILDs other than idiopathic pulmonary fibrosis, nintedanib reduced the FVC decline compared with placebo, with manageable adverse events (AEs). INBUILD-ON is an open-label extension study collecting data on AEs and FVC decline in nintedanib over the longer term. We analyzed the subgroup with progressive pulmonary fibrosis due to autoimmune disease (AD).

Methods:

Patients in INBUILD had diffuse fibrosing ILD (reticular abnormality with traction bronchiectasis, with/without honeycombing) of >10% on HRCT, FVC ≥45% predicted, DLco ≥30%–<80% predicted, and ILD progression criteria within the prior 24 months, despite appropriate management in clinical practice. Patients who completed INBUILD on treatment were eligible for INBUILD-ON. Patients on nintedanib in INBUILD and INBUILD-ON comprised the “continued nintedanib” group. Patients on placebo in INBUILD and nintedanib in INBUILD-ON the “initiated nintedanib” group. Dose reductions and treatment interruptions were allowed to manage AEs. We analyzed AEs and FVC changes in INBUILD-ON in patients with AD-related ILDs (data snapshot 15-10-2021) descriptively.

Results:

Of 434 patients in INBUILD-ON, 113 had AD-related ILDs (52 RA-ILD, 29 SSc-ILD, 13 MCTD-ILD, 19 other AD-related ILDs). Of these, 64.6% received ≥1 disease-modifying anti-rheumatic drug or high-dose glucocorticoid (>20 mg/day prednisone or equivalent) during the trial. The most frequently reported AE was diarrhea (Table). Serious AEs were reported in 26 (50.0%) patients in the continued and 35 (57.4%) in the initiated nintedanib group. Among patients who continued and initiated nintedanib, 7 (13.5%) and 31 (50.8%) had ≥1 dose reduction, 15 (28.8%) and 26 (42.6%) ≥1 treatment interruption. AEs led to discontinuation of nintedanib in 12 (23.1%) patients in the continued and 26 (42.6%) in the initiated nintedanib group. Mean (SE) FVC changes from baseline to week 96 of INBUILD-ON were −61.3 (39.8) mL in the continued and −62.5 (49.4) mL in the initiated nintedanib group (Figure).

Conclusions:

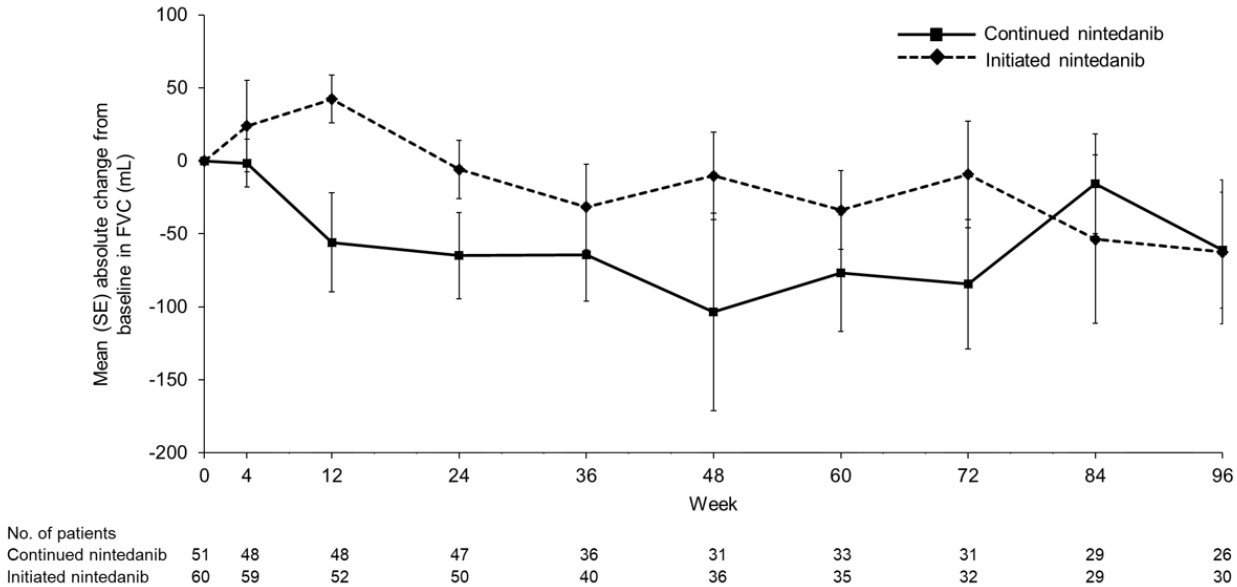
The AE profile of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis related to AD in INBUILD-ON was consistent with that reported in INBUILD. Dose adjustments, treatment interruptions and permanent discontinuations were less frequent in patients who continued than in those who initiated nintedanib in INBUILD-ON.

Table. Most frequent adverse events in patients with autoimmune disease-related ILDs in INBUILD-ON

	Continued nintedanib (n=52)	**Initiated nintedanib (n=61)**
Diarrhea	27 (51.9)	39 (63.9)
Nausea	5 (9.6)	11 (18.0)
Progression of ILD*	7 (13.5)	8 (13.1)
Weight decreased	6 (11.5)	9 (14.8)
Cough	5 (9.6)	9 (14.8)
Dyspnea	5 (9.6)	9 (14.8)
Vomiting	6 (11.5)	8 (13.1)
Alanine aminotransferase increased	2 (3.8)	11 (18.0)
Aspartate aminotransferase increase	2 (3.8)	11 (18.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1.9)	8 (13.1)

Data are n (%) of patients with ≥1 such adverse event with onset date between first nintedanib intake and last intake plus 28 days. Adverse events reported in >12% of patients in either group are shown. Adverse events were coded according to preferred terms in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). *Based on MedDRA preferred term “interstitial lung disease”.

Figure. Change in FVC (mL) over 96 weeks in patients with autoimmune disease-related ILDs in INBUILD-ON



*previously presented at ACR 2022; ‡presenting on behalf of the authors

RA.37

Treatment expectations of patients with rheumatoid arthritis before starting methotrexate

Jürgen Braun[1], Katharina Schmidt[4], Anna Petridou[1 2], Winfried Rief[3], Ulrike Bingel[4], Nina Timmesfeld[1], Uta Kiltz[1 1 2]

[1]Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland
[2]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland
[3]University of Marburg, Division of Clinical Psychology, Marburg, Deutschland
[4]University Hospital Essen, Department of Neurology, Essen, Deutschland

---

Einleitung:

This study investigated treatment expectations in patients with rheumatoid arthritis (RA) before starting therapy with methotrexate (MTX), and to identify variables associated with discontinuation of MTX.

Methoden:

Consecutive patients with RA who were about to start MTX were prospectively included after informed consent. Treatment expectations, medication-related beliefs and adverse events, treatment satisfaction and health–related quality of life were assessed using the generic rating scale for previous experiences, expectations and effects of treatment (G-EEE), the general assessment of side effects (GASE), the beliefs about medicines questionnaire (BMQ), the treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM) and the EuroQol-5 dimensions (EQ-5D) before treatment initiation (T0), and after 3 months (T1). Treatment adherence to MTX was checked at month 6 (T2). Associations treatment expectations and adherence to MTX were explored by regression analyses.

Ergebnisse:

A total of n=100 consecutive RA patients before starting MTX treatment were included (table 1). A history of inadequate response to sulfasalazine was determined in n=6 (6%) and to hydroxychloroquine in n=1 patient, respectively. At T0, patients perceived the need for treatment with MTX as high, and they were only moderately concerned regarding potential adverse events of this therapy. Treatment expectations regarding the decrease of pain levels and development of adverse events did not differ much between T0 and T1, when disease activity had significantly decreased and physical function increased. MTX was withdrawn in 3 out of 59 patients (5.0%) and in 13 out of 64 patients (20.3%) assessed at T1 and T2, respectively, with a mean of 16.0 (5.9) weeks after treatment initiation. The most frequent reason for discontinuation of MTX was the occurrence of adverse events (n=12)

followed by infections or malignancies (both n=2). There was no significant relationship between patients' treatment expectations reported at T0 and their adherence to MTX at T2.

Schlussfolgerung:

In this study, we found no evidence for the assumption that patients' expectations before the start of MTX did substantially influence adherence to treatment.

Table 1: Patients and disease characteristics

Variables*	T0 Treatment initiation (n=100)	T1 (n=59)
Age, in years	59.1 (11.5)	
Gender female, n (%)	55 (55%)	
Education, university level, n (%)	17 (17%)	
Employment, n (%)	59 (59%)	
Time (months) since RA symptoms	11.9 (25.3)	
BMI, kg/m^2,	25.6 (4.2)	
No. of patients using GC n (%)	56 (56.6%)	
Prednisolone dosage, mg/d	8.8 (10.1)	
ACPA positive (%)	42	
CRP, mg/dl	1.9 (2.2)	0.5 (0.7)
Pain, 0-10	6.4 (2.2)	3.0 (2.1)
Patient global assessment (PtGA), 0-10	6.3 (2.3)	3.7 (2.3)
DAS-28-CRP	4.7 (0.8)	3.0 (0.8)
RADAI-5	5.6 (1.9)	3.9 (1.9)
FFbH, 0-100	65.2 (21.1)	83.5 (16.8)
G-EEE, improvement	8.6 (1.9)	8.2 (2.1)
G-EEE, adverse events	2.1 (1.9)	2.9 (2.7)
GASE-P total	0.5 (4.4)	12.2 (10.2)
BMQ necessity score, 5-25	18.4 (3.6)	19.1 (3.2)
BMQ concern score, 5-25	14.3 (3.8)	15.8 (3.9)
RAID	6.1 (2.1)	3.2 (1.8)

given as mean (SD), otherwise indicated

Spondyloarthritiden

SpA.01

Röntgenologische versus non-röntgenologische axiale Spondyloarthritis - Auch ein Real-World-Klassifikation?

Christoph Kuhn[8 9], Wolfgang Vorbrüggen[9], Florian Popp[2], Praxedis Rapp[1], Peter Bartz-Bazzanella[3], Stefan Kleinert[1 9 10], Florian Schuch[1], Martin Welcker[2 9], Kirsten Karberg[5], Patrizia Sternad[2], Cay von der Decken[4], Jörg Wendler[1], Susanna Späthling-Mestekemper[7 9], Georg Gauler[6 9], Patrick Wurth[6], Monika Ronneberger[1]

[1]Praxisgemeinschaft Rheumatologie - Nephrologie, Erlangen, Deutschland
[2]MVZ für RHEUMATOLOGIE Dr. Martin Welcker GmbH, Planegg, Deutschland
[3]Rhein-Maas Klinikum GmbH, Rheumatologie, Würselen, Deutschland
[4]Medizinisches Versorgungszentrum für Rheumatologie, Stolberg, Deutschland
[5]Praxis für Rheumatologie und Innere Medizin, Berlin, Deutschland
[6]Rheumapraxis an der Hase, Osnabrück, Deutschland
[7]Rheumapraxis München, München, Deutschland
[8]Rheumaärzte GmbH MVZ für ambulante Rheumatologie, Ettlingen, Deutschland
[9]RHADAR GbR, Planegg, Deutschland
[10]Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik 2, Würzburg, Deutschland

---

Einleitung:

Die derzeit gängige Klassifikation unterscheidet zwischen röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (r-axSpA) und nicht-röntgenologischer Spondyloarthritis (nr-axSpA). Der derzeit in Deutschland verwendete ICD10-Code unterscheidet nicht. Ziel der Studie war es, zu erfassen, inwieweit diese Unterscheidung im klinischen Alltag relevant ist. Die Erfassung und Klassifizierung des Anteils an r- bzw. nr-axSpA in einer real world-Kohorte sollte untersucht werden.

Methoden:

Bei dieser explorativen Studie handelte es sich um eine nicht-interventionelle, retrospektive Querschnittsanalyse von deskriptiven Daten im Rahmen der klinischen Routineversorgung, insbesondere im Hinblick auf die röntgenologische Klassifikation sowie das Vorhandensein von Bildgebungsdaten im Praxisverwaltungssystems. 400 Patienten aus 6 rheumatologischen Praxen/Klinikambulanz wurden dazu zufällig von einem Statistiker aus der RHADAR-Datenbank (1) aus etwa 1000 Patienten mit SpA ausgewählt.

Ergebnisse:

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt. Bildgebungsdaten waren in unserer Studie bei 348 von 371 (93,8 %) letztendlich dokumentierten Patienten verfügbar. Bei etwa 60 % der Kohorte lagen konventionelle Röntgendaten vor (58,2 %). MRT-Daten lagen bei 62 % vor. Nur 6 % hatten weder Röntgen- noch MRT-Aufnahmen der Iliosakralgelenke. Bei 155/371 waren keine Aufzeichnungen über eine konventionelle Röntgenaufnahme der Iliosakralgelenke vorhanden und konnten daher nicht formell nach den mod. New York-Kriterien hinsichtlich ihres radiologischen Status klassifiziert werden. Die röntgenologischen Charakteristika sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 1: Charakteristika der axSpA-Kohorte (N=371); MW = Mittelwert

Charakteristika	**Patienten mit Daten**	**Siehe linke Spalte**
Geschlecht	371	
Weiblich, n (%)		147 (39.6%)
Männlich, n (%)		224 (60.4%)
Age, MW (SD)	371	50.9 (40.0)
Finale Einschätzung axSpA	371	
Sichere r-axSpA, n (%)		179 (48.2%)
Vermutete r-axSpA, n (%)		53 (14.3%)
nr-axSpA, n (%)		112 (30.2%)
Undefinierbare axSpA, n (%)		27 (7.3%)
HLAB27+, n (%)	371	
Positiv, n (%)		283 (76.3%)
Negativ, n (%)		81 (21.8%)
Unbekannt, n (%)		7 (1.9%)
ICD code	371	
M45.xx (Axiale Spondyloarthritis), n (%)		310 (83.6%)
M46.8x (Sonstige näher bezeichnete entzündliche Spondylopathien). n (%)		23 (6.2%)
M46.9x (Entzündliche Spondylopathie, nicht näher bezeichnet), n (%)		8 (2.2%)
Andere, n (%)		3 (0.8%)
Angabe fehlend, n (%)		27 (7.3%)

Charakteristika	Patienten mit Daten	Siehe linke Spalte
Krankheitsdauer, MW in Jahren, MW (SD)	370	16.4 (13.5)
BASMI, MW (SD)	195	2.4 (2.7)
BASFI, MW (SD)	351	3.0 (2.6)
BASDAI, MW (SD)	368	3.3 (2.1)
ASDAS, MW (SD)	217	2.0 (0.9)
CRP, MW mg/dL (SD)	310	0.5 (0.8)
ESR, MW mm/hr (SD)	253	15.0 (13.3)
eGFR, MW ml/min/1.73 m^2 (SD)	262	82.0 (22.1)

Tabelle 2. Verfügbare Bildgebungsdaten in den Praxisverwaltungssystemen für die axSpA-Kohorte (N=371); SIG = konventionelle Röntgenaufnahme Sakroiliakalgelenke

Bildgebung	**Patienten mit Daten n/N (%)**	**MW (SD) Alter der Bildgebungsdaten in Monaten**
SIG vorhanden	216/371 (58.2)	
- Definitive r-axSpA (mod. Ney York-Kriterien)	162/216 (75.0)	140 (74)
- Nr-axSpa	54/216 (25.0)	120 (59)
Davon zweite Aufnahme SIG verfügbar	23/54 (43.0)	74 (43)
▪ Definitive r-axSpA	9/23 (39.1)	75 (44)
▪ Nr-axSpA	14/23 (60.9)	69 (38)
Weitere konventionelle Aufnahmen Wirbelsäule	25/54 (46.3)	
o Syndesmophyten	5/25 (20.0)	
Damit definitive r-axSpA NY	171/216 (79.2), weitere 5 mit Syndesmophyten	
Kein SIG vorhanden	155/371 (41.8)	--
Davon MRT verfügbar	132/155 (85.2)	81 (52)
o MRT bilaterale SIG-Arthritis	78/132 (59.1)	154 (58)
o MRT unilaterale SIG-Arthritis	34/132 (25.8)	134 (42)
o MRT ohne SIG-Arthritis	16/132 (9.8)	105 (38)
Vermutete r-axSpA (durch MRI)	44/132 (33.3), 3 ohne aktuelle SIG-Arthritis	115 (57)
MRI verfügbar insgesamt	230/371 (62.0)	92 (54)
MRI bilaterale SIG -Arthritis	131/230 (56.5)	97 (58)
MRI unilateral SIG-Arthritis	54/230 (23.5)	93 (50)
MRI keine SIG-Arthritis	35/230 (15.2), 1 zeigte im 2. MRI bilaterale, 1 unilaterale SIG-Arthritis	79 (43)
Vermutete r-axSpA (by MRI)	86/230 (37.4)	100 (57)

[a]Alter der Bildgebungsdaten zum Zeitpunkt der Erhebung 1. August 2022.

Die Patienten mit definitiver r-axSpA hatten ein höheres Alter, eine längere Krankheitsdauer und einen höheren Anteil männlicher Patienten im Vgl. zu den anderen Gruppen (Tabelle 3). In der

Gruppe der nr-axSpA fand sich bei deutlich geringerem Einsatz von DMARDs eine identische oder geringere Krankheitsaktivität (BASDAI; ASDAS) und ein geringerer Funktionsverlust (BASFI).
Tabelle 3: Charakteristika der Subgruppen von axSpA-Patienten (entsprechend der finalen rheumatologischen Einschätzung); MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung; Patienten konnten auch mehr als ein DMARD haben.

Assessment	**Definitive r-axSpA**	**vermutete r-axSpA**	**nr-axSpA**	**Undefinierbare axSpA**
n (%)	179 (48.2)	53 (14.3)	112 (30.2)	27 (7.3)
Alter, MW Jahre (SD)	54.2 (12.9)	49.2 (14.7)	46.7 (14.0)	49.7 (14.7)
Krankheitsdauer, MW Jahre (SD)	21.5 (13.4)	13.9 (11.4)	9.8 (8.2)	13.4 (10.5)
HLA B27+, n (%)	148 (83.1)	43 (81.1)	68 (59.6)	21 (77.8)
Männlich/weiblich, n (%)	127 (71.3)/52 (29.2)	31 (58.5)/22 (41.5)	48 (42.9)/64 (57.1)	18 (66.7)/9 (33.3)
ASDAS, MW (SD)	2.0 (0.9)	2.3 (0.8)	2.0 (0.8)	2.0 (1.0)
BASDAI, MW (SD)	3.4 (2.2)	3.4 (1.8)	3.0 (2.0)	3.8 (2.5)
BASFI, MW (SD)	3.5 (2.6)	2.7 (2.2)	2.1 (2.3)	3.6 (3.2)
DMARD-Therapie n (%)				
Jegliches	111 (62.0)	34 (64.2)	42 (37.5)	13 (48.1)
csDMARD	19 (10.6)	7 (13.2)	6 (5.4)	5 (18.5)
bDMARD[b]	104 (58.1)	31 (58.5)	38 (33.9)	10 (37.0)

Schlussfolgerung:

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass axSpA-Patienten in Deutschland außerhalb von akademischen und Forschungskohorten nicht notwendigerweise als röntgenologisch oder nicht-röntgenologisch klassifiziert wurden oder anhand der Unterlagen klassifiziert werden können. Es scheint überwiegend keine klinische Praxis zu sein, eine erneute Röntgenaufnahme durchzuführen, um im Verlauf eine nr- von einer r-axSpA zu unterscheiden. Die Therapie der behandelnden Ärzte scheint sich am ehesten an der klinischen Krankheitsaktivität zu orientieren, da trotz deutlich geringerem Einsatz von DMARDs hier beide Gruppen vergleichbare Werte zeigten.

Quellenangaben:

1 Kleinert S, Bartz-Bazzanella P, von der Decken C, Knitza J, Witte T, Fekete SP, et al. A Real-World Rheumatology Registry and Research Consortium: The German RheumaDatenRhePort (RHADAR) Registry. J Med Internet Res. 2021;23(5):e28164.

Offenlegungserklärung:

Diese Studie wurde von der RHADAR GbR, Bahnhofstr. 32, 82152 Planegg, gesponsert. Die RHADAR GbR hat von der Novartis Pharma GmbH für diese Studie eine Forschungsförderung erhalten.

SpA.02

Real-world persistence and treatment patterns in psoriatic arthritis patients treated with anti-IL17 therapy: the PERFIL-17 study

Beatriz Joven Ibañez[1], Concepción Fito Manteca[2], Esteban Rubio[3], Enrique Raya[4], Alba Pérez-Linaza[5], Raquel Hernandez[6], Sara Manrique-Arija[7], Mercedes Núñez[8], Silvia Diaz[8], Luis Trancho[8], Rosario García de Vicuña[9], Jan Groß[10]

[1]Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain
[2]Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain
[3]Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain
[4]Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain
[5]Hospital Puerta del Mar, Cádiz, Spain
[6]Hospital Universitario de Valme, Sevilla, Spain
[7]Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain
[8]Lilly Spain, Madrid, Spain
[9]Hospital de la Princesa, Madrid, Spain
[10]Lilly Deutschland Gmbh, Bad Homburg , Deutschland

Einleitung:

Interleukin-17 inhibitors (Anti-IL17) have provided an additional treatment option in psoriatic arthritis (PsA). This study aims to describe the patient profile, treatment patterns and persistence in PsA patients treated with ixekizumab and secukinumab in real-life setting.

Methoden:

A multicentre retrospective study was conducted at 8 Spanish hospitals. Three cohorts of adult PsA patients, newly initiating treatment with an anti-IL 17A (secukinumab 150mg [SECU150], secukinumab 300mg [SECU300], ixekizumab [IXE]), between January-2019 and March-2020 were included. Data of patients exposed to anti IL-17 drugs with a follow-up visit were collected until March-2021. Demographic and clinical characteristics, treatment patterns, and persistence were analyzed descriptively. Continuous data were presented as mean (Standard Deviation [SD]) and categorical variables as frequencies with percentage. Persistence rates at 3/6/12 months were calculated.

Ergebnisse:

A total of 221 PsA patients were analysed (SECU150: 103 [46.6%], SECU300: 38 [17.2%] and IXE: 80 [36.2%]). Treatment patterns differed by clinical characteristics: SECU150 patients presented more moderate PsA and less peripheral joint damage, while SECU300 patients included higher rate with enthesitis and active psoriasis and IXE patients showed longer time since PsA diagnosis, more frequently comorbidities, joint damage and psoriasis diagnosed. 77.8% of patients were previously treated with csDMARDs in monotherapy and 72.9% with bDMARDs/tsDMARDs (93.8% IXE, 68.4% SECU300 and 58.3% SECU150). Mean number of previous bDMARDS/tsDMARDS were 2.4 (1.5), 1.7 (0.9) and 1.6 (1.0), respectively. Overall, persistence to anti-IL-17 treatments was found in 97.2%, 88.4% and 81.0% of patients at 3, 6 and 12 months, respectively, being 83.1% for SECU150, 64.5% for SECU300 and 86.4% for IXE at one year. Most frequent reason for discontinuation was lack of effectiveness (13.8%).

Schlussfolgerung:

Most of PsA patients treated with Anti-IL-17 in Spain had a moderate to severe disease, high peripheral joint damage and skin involvement and had received at least 1 previous bDMARDS/tsDMARDS. More than 80% of patients with one year follow-up were persistent to Anti-IL-17 treatments, observing the highest rate with IXE, followed by SECU150 and SECU300.

Quellenangaben:

1 Previously presented at the International Congress on Spondyloarthritides - 13th.

Offenlegungserklärung:

has received consulting fees from UCB, Amgen, Janssen; honoraria from Abbvie, Lilly, Janssen, Novartis; support for attending meetings and/or travel from Novartis, UCB. **C.F.M.** has received support for attending meetings and/or travel from Inscripcion online Congreso SER, EULAR. **R.H.** has received support for the present manuscript from Lilly; honoraria from Lilly, Novartis, Janssen, Pfizer, Abbie; received fees for expert testimony from Novartis; received fees for participation on a Data Safety Monitoring Board or Advisory Board from Novartis. **M.N.** is an employee and minor shareholder in Lilly; received support for the present manuscript from Lilly. **S.D.** is an employee and minor shareholder in Lilly; received support for the present manuscript from Lilly. **L.T.** is an employee and minor shareholder in Lilly; received support for the present manuscript from Lilly. **R.G.D.V.** has received funding for research from Lilly, Novartis, Abbvie, Janssen, MSD, UCB; received consulting fees from Abbvie, Pfizer, Biogen, MSD; received honoraria from Pfizer, Novartis, Sandoz; received support for attending meetings and/or travel from Abbvie, Pfizer, Novartis, MSD, Janssen, Lilly, UCB.

Funding statement:

Funded by Eli Lilly and Company.

SpA.03

Long-term Safety of Ixekizumab in Adult Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Axial Spondyloarthritis

Atul Deodhar[1], Andrew Blauvelt[2], Sergio Schwartzman[3], Carlo Salvarani[4], Meghan Feely[5], Meghan Feely[6], Andris Kronbergs[5], Nadia Eberhart[5], Danting Zhu[5], Elsa Mevel[5], Thorsten Holzkämper[5], Eswar Krishnan[5], Mark Lebwohl[6], Proton Rahman[7], Helena Marzo-Ortega[8], Jan Groß[9]

[1]Oregon Health & Science University, Portland , United States
[2]Oregon Medical Research Center, Portland, United States
[3]72nd Street Medical Associates, Scarsdale, United States
[4]SOC Reumatologia, Azienda USL-IRCCS, Reggio Emilia, Italy
[5]Eli Lilly and Company, Indianapolis , United States
[6]Mount Sinai Hospital, New York, United States
[7]Memorial University of Newfoundland, St. John's, Newfoundland , Canada
[8]The University of Leeds, Leeds Institute for Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals Trust, Leeds , Vereinigtes Königreich
[9]Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg , Deutschland

Einleitung:

We report long-term, safety outcomes in adult patients with psoriasis (PsO), psoriatic arthritis (PsA), and axial spondyloarthritis (axSpA).

Methoden:

Rates of treatment-emergent adverse events (TEAEs), serious AEs (SAEs) and AEs of special interest were analyzed for all pooled studies by years of therapy and overall, through March 2022, and reported as exposure-adjusted incidence rates (IRs) per 100 patient-years (PY) at successive year intervals.

Ergebnisse:

6892 PsO, 1401 PsA, and 932 axSpA patients, with a cumulative IXE exposure of 18025.7 PY for PsO, 2247.7 PY for PsA, and 2097.7 PY for axSpA were included in this analysis. IRs per 100 PY for any TEAE were PsO=32.5, PsA=50.3, axSpA=38.0. The most commonly reported TEAEs were nasopharyngitis (PsO, IR=8.8; PsA, IR=9.0; axSpA IR=8.4) and upper respiratory tract infection (PsO, IR=6.2; PsA, IR=8.3; axSpA IR=5.8). Serious AEs were reported by 969 PsO (IR=5.4), 134 PsA (IR=6), and 101 axSpA patients (IR=4.8). Forty-five deaths were reported; (PsO=36 [IR=0.2]; PsA=6 [IR= 0.3]; axSpA=3 [IR=0.1]). IRs per 100 PY of discontinuation from the study drug due to AE were PsO, 2.9; PsA, 5.1;

axSpA, 3.1. IRs of injection-site reactions were: PsO, 5.9; PsA, 11.6; axSpA, 7.4. IRs of allergic reactions were: PsO, 5.6; PsA, 4.5; axSpA, 4.2. IRs of serious infections were low (PsO, IR=1.3; PsA, IR=1.2; axSpA, IR=1.1). IRs of *Candida* were low across all indications (PsO, 1.9; PsA, 2.0; axSpA, 1.2), as were IRs of opportunistic infections (PsO, 1.8; PsA, 1.8; axSpA, 1.3). IRs were also low across all indications for depression, major adverse cerebro-cardiovascular events, and malignancies (all IRs ≤1.6). Cases of inflammatory bowel disease were uncommon (all IRs ≤0.8).

Schlussfolgerung:

In this updated analysis with 18025.7 PY for PsO, 2247.7 PY for PsA, and 2097.7 PY for axSpA, IXE maintained a long-term safety profile up to 5 years, consistent with previous reports.

Offenlegungserklärung:

A.B. discloses support for the current abstract in the form of direct payments received from Eli Lilly and Company as a scientific consultant/speaker, and payments (investigator) made to Oregon Medical Research Center. A.B. discloses grants or contracts (investigator) paid to Oregon Medical Research Center from AbbVie, Acelyrin, Amgen, Arcutis, Athenex, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Dermavant, Evelo, Galderma, Incyte, Janssen, Leo, Merck, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sun Pharma, and UCB Pharma. A.B. discloses consulting fees received from AbbVie, Abcentra, Affibody, Aligos, Almirall, Alumis, Amgen, Anaptysbio, Arcutis, Arena, Aslan, Athenex, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cara Therapeutics, Dermavant, EcoR1, Escient, Evelo, Evommune, Forte, Galderma, HighlightII Pharma, Incyte, Janssen, Landos, Leo, Merck, Novartis, Pfizer, Rapt, Regeneron, Sanofi Genzyme, Spherix Global Insights, Sun Pharma, TLL Pharmaceutical, TrialSpark, UCB Pharma, Vibliome, and Xencor. A.B. discloses direct payment for speaker bureaus from AbbVie, UCB. M.L. reports grants/contracts from Abbvie, Amgen, Arcutis, Avotres, Boehringer Ingelheim, Cara Therapeutics, Dermavant Sciences, Eli Lilly, Incyte, Inozyme, Janssen Research & Development, LLC, Novartis, Ortho Dermatologics, Regeneron, and UCB, Inc. M.L. also reports consulting fees from AnaptysBio, Arcutis, Inc., Arena Pharmaceuticals, Aristea Therapeutics, Avotres Therapeutics, BioMX, Boehringer-Ingelheim, Brickell Biotech, Castle Biosciences, Corevitas, Dermavant Sciences, Evommune, Inc., Facilitation of International Dermatology Education, Forte Biosciences, Foundation for Research and Education in Dermatology, Hexima Ltd., Meiji Seika Pharma, Mindera, National Society of Cutaneous Medicine, New York College of Podiatric Medicine, Pfizer, Seanergy, SUN Pharma, Verrica, and Vial. H.M-O. discloses grants or contracts received from Janssen, Novartis and UCB. H.M-O also discloses consulting fees from Abbvie, Eli Lilly and Company, Janssen, Moonlake, Novartis, Pfizer, and UCB. H.M-O. discloses payment or honoraria for lectures, presentations, speakers bureaus, manuscript writing or educational events from Abbvie, Biogen, Eli-Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, and UCB. H. M-O. additionally discloses support for attending meetings and/or travel from UCB, participation on a Data Safety Monitoring Board or Advisory Board at Pfizer, and leadership or fiduciary role in other board, society (paid or unpaid) in the Executive Committee ASAS, the Medical Advisory Board of NASS and as Chair of the British Society for Spondyloarthritis. P.R. discloses grants or contracts received from Janssen and Novartis, and consulting fees from AbbVie, Janssen, Novartis, Eli Lilly and Company and Pfizer. S.S reports grants/contracts from Eli Lilly and Company, is a board member on the National Psoriasis Foundation Medical Board and part of the Scientific Advisory Board at Myriad. S.S. is a consultant with AbbVie, Janssen, Lilly, Myriad, Novartis, Regeneron, Sanofi, UCB, Stelexis, Jubilant, and Teijin. M.F., A.K., N.E., D.Z., E.M., T.H., and E.K. are employees and shareholders at Eli Lilly and Company. M.F. discloses participation on a Data Safety Monitoring or Advisory Board at Eli Lilly and Company, is a Clinical Instructor in Dermatology at Mount Sinai and discloses previous employment with MC Medical Group; reimbursement of fees

from Eli Lilly and Company and from Advisory Boards at the DREAM USA South Beach Symposium; is a current member of the AAD Investment Committee, Prevention Medical Review Board and ASDS Social Media Ambassador, and former member of the WDS Practice Advisory Committee, WDS Finance and Investment Committee, WDS Fundraising and Philanthropic Activities Committee, and former AAD Media Expert Team member and NPF Social Ambassador.
Previously presented at the American College of Rheumatology - ACR Convergence 2022.

Funding statement:

Funded by Eli Lilly and Company.

SpA.04

Secukinumab treatment of psoriatic arthritis in real world: Achievement of fast response results in effective and lasting treatment outcomes.

Sina Mackay[1], Michaela Köhm[2], Maximilian Klippstein[3], Sabine Kugler[1], Daniel Schulz[1], Daniel Peterlik[4], Jan Brandt-Jürgens[5], Benjamin Gmeiner[4], Asmir Vodencarevic[4], Frank Behrens[2], Uta Kiltz[6], Guillaume Wendt[4]

[1]Fraunhofer IAIS, Sankt Augustin, Deutschland
[2]Uniklinik Frankfurt, Frankfurt, Deutschland
[3]Fraunhofer ITMP, Frankfurt, Deutschland
[4]Novartis , Nürnberg, Deutschland
[5]Charite, Berlin, Deutschland
[6]Ruhr University Bochum, Bochum, Deutschland

Background:

Individualized treatment strategies are of high importance in the treatment of patients with chronic immune-mediated diseases such as psoriatic arthritis (PsA). IL17 inhibition has demonstrated good efficacy on all manifestations of PsA but in some patients a lack of efficacy can be observed. To analyze patient characteristics leading to treatment response patterns in PsA patients, data from the German non-interventional study “AQUILA” (Kiltz et al. 2019) was analyzed.

Methods:

The non-interventional study “AQUILA” includes, in addition to patients with axial spondyloarthritis, patients with active PsA. In the current analysis patients started treatment within a period of 4 weeks around their baseline visit (V1) and were followed-up over 52 weeks (V2-V6). Response in this cohort was defined as a combination of patient- (PsAID-12) and physician-derived (PhGA) assessments. Patients who reached a state of remission (PsAID-12 ≤ 1.4 and PhGA ≤ 1) or adequate improvement (20% improvement in PsAID-12 and PhGA compared to baseline) at any time during the study period were considered responders. A fast response was defined as reaching at least adequate improvement within the first 8 weeks of treatment (V2), all other responses were considered as late responses.

Results:

A cohort of 914 PsA patients was analyzed and divided into 3 subgroups (Table 1). Among fast responders, number of smokers was significantly lower (p=0.009) with a lower median BMI (p=0.004). Fast response was associated with a stronger and longer lasting therapy effect during further study

course compared to late response: 50% response (p=0.003), remission state (p=0,019) and measurable response at week 52 (p=0.051) according to the definitions above were observed more often.

Conclusion:

Our results show that secukinumab is an effective biologic treatment in PsA patients. As with every available treatment option, its response is dependent on demographics and disease characteristics. The results underline the dependency of fast response on clinical phenotype. Fast responders seem to benefit from both fast alleviation of symptoms and longer lasting treatment effects.

Table 2 Descriptive statistics of demographic and clinical data at baseline visit (V1) of PsA patients (n=914)

	Subgroups		
	Non-Responders	Late Responders	Fast Responders
Criteria	< 20% improvement n=299 (33%)	≥ 20% improvement after V2 n=227 (25%)	≥ 20% improvement until V2 n=388 (42%)
≥ 50% improvement	0 (0%)	125 (55%)	262 (68%)
Remission (PsAID-12 ≤ 1,4 and PhGA ≤ 1)	0 (0%)	49 (22%)	119 (31%)
≥ 20% improvement at week 52	0 (0%)*	105 (74%)*	173 (83%)*
Age, [years] (median)	48	47	47
BMI, [kg/m²] (median)	28,38	29,04	27,66
Smokers	57 (19%)	46 (20%)	47 (12%)
Biologic-naïve	108 (36%)	82 (36%)	147 (38%)
>1 biologic pre-therapy	87 (29%)	59 (26%)	112 (29%)
Steriods concomitant	111 (37%)	84 (37%)	140 (36%)
csDMARDs concomitant	102 (34%)	88 (39%)	140 (36%)
300mg Secukinumab	138 (46%)	116 (51%)	190 (49%)
150mg Secukinumab	161 (54%)	110 (49%)	198 (51%)
PhGA (median)	5,6	6	6
PsAID-12 (median)	6	6	5
CRP [mg/dl] (median)	3,1	3,75	4,15
PASI (median)	2	3	4
Tender joint count 68 (median)	5	6	5
Swollen joint count 66 (median)	2	2	3

*To evaluate improvement at week 52 participation of V6 (week 52) was mandatory. Percentage refers to all patients with a documented baseline, V2 and V6 (n=428).

Conflict of Interest:

Dr. med. Maximilian Klippstein - Research grant von Novartis
Dr. med. Michaela Köhm - Research grant von Novartis
Sina Mackay - Research grant von Novartis
Sabine Kugler - Research grant von Novartis
Daniel Schulz - Research grant von Novartis
Dr. Daniel Peterlik - are employees of Novartis
PD Dr. Jan Brandt-Jürgens - Research grant von Novartis
Benjamin Gmeiner - are employees of Novartis
Asmir Vodencarevic - are employees of Novartis
PD Dr. med. Frank Behrens - Research grant von Novartis
PD Dr. med. Uta Kiltz - Research grant von Novartis
Guillaume Wendt - Research grant von Novartis

SpA.07

Impact of Weight and Sex on Long-term Secukinumab Treatment Persistence in Patients with Active Psoriatic Arthritis or Ankylosing Spondylitis

Uta Kiltz[1 2], Petros Sfikakis[3], Nicola Gullick[4 5], Athina Theodoridou[6], Anna Kandyli[7], Jan Brandt-Jürgens[8], Phillipe Goupille[9], Nicola Maiden[10], Karl Gaffney[11], Daniel Peterlik[12], Barbara Schulz[13], Effie Pournara[13], Piotr Jagiello[13]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Rheumatology, Herne, Deutschland
[2]Ruhr-Universität Bochum, Rheumology, Bochum, Deutschland
[3]National Kapodistrian University of Athens Medical School, Athen, Greece
[4]University Hospitals Coventry & Warwickshire,, Coventry, Vereinigtes Königreich
[5]Warwick Medical School, Coventry, Vereinigtes Königreich
[6]Euromedica Geniki Kliniki, Thessaloniki, Greece
[7]Rheumatology Outpatient Clinic, Athen, Greece
[8]Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Berlin, Deutschland
[9]University hospital of Tours, Tours, France
[10]Craigavon Area Hospital, Portadown, Vereinigtes Königreich
[11]Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust, Norfolk, Vereinigtes Königreich
[12]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland
[13]Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz

Einleitung:

Secukinumab (SEC) has demonstrated a high sustained response rate in patients (pts) with psoriaticarthritis (PsA) or ankylosing spondylitis (AS) across Phase III clinical trials. SERENA is an ongoing longitudinal, non-interventional study conducted across 438 sites in Europe collecting real-world data frompts with moderate to severe psoriasis, PsA or AS. Here we report the impact of weight and sex on SEC treatment persistence and treatment safety in pts with active PsA or AS from the SERENA study.

Methoden:

The current interim analysis included data of 524 pts with PsA (290 females and 234 males) and 473pts with AS (185 females and 288 males) followed up for at least 3 years. Adult pts with active PsA orAS were required to have received at least 16 weeks of SEC treatment before enrolment in the study.Based on weight, pts were categorized into two groups (< 90/ ≥ 90 kg). The impact of weight and sex(female/male) on treatment persistence was assessed using descriptive statistics.

Ergebnisse:

Out of 524 pts with PsA and 473 pts with AS, 333 (63.5%) and 323 (68.3%) pts remained in the study respectively. Subgroup analysis by sex demonstrated treatment persistence to be slightly higher in males compared to females in both PsA (65.4% vs 62.1%) and AS (69.4% vs 66.5%) groups. The reasons for treatment discontinuation, including those who were lost to follow up, through more than 3 years of follow-up, are presented in Table 1. Fifty-one % of female and 40% of male pts with PsA discontinued treatment due to lack of efficacy. In the AS cohort, treatment discontinuation due to lack of efficacy was comparable between female and male pts (37.1% vs 35.2%). Adverse events leading to treatment discontinuation were reported in a higher proportion of female pts in the AS cohort (25.8% vs 18.2%), while it was comparable in the PsA cohort (16.4% vs 19.8%). The reasons for treatment discontinuation with respect to body weight are outlined in Table 2. Based on bodyweight, 52.2% of pts weighing ≥90 kg and 41.0% of pts weighing < 90 kg discontinued SEC treatment due to lack of efficacy in the PsA cohort, while the proportion was comparable between the two groups in the AS cohort (≥90 kg=36.4%; < 90 kg=33.3%). SEC showed a favorable safety profile with no new or unexpected safety signals, consistent with previous reports.

Schlussfolgerung:

In the current interim analysis after at least 3 years of follow-up, high persistence of secukinumab treatment with a favorable safety profile was observed in pts with PsA and AS. Furthermore, subgroup analysis revealed that higher proportions of female pts or pts with body weight ≥90 kg discontinued treatment due to lack of efficacy in the PsA cohort.

Quellenangaben:

1. Mease PJ, et al. RMD Open. 2021;7(2):e001600.
2. Marzo-Ortega H, et al. RMD Open. 2017;3(2):e000592.
3. McInnes IB, et al. Lancet. 2020;395(10235):1496–505.

Patient disposition, n (%)	Psoriatic arthritis			Ankylosing spondylitis		
	Female (N=290)	Male (N=234)	Total (N=524)	Female (N=185)	Male (N=288)	Total (N=473)
Remained in the study	180 (62.1)	153 (65.4)	333 (63.5)	123 (66.5)	200 (69.4)	323 (68.3)
Discontinued from the study	110 (37.9)	81 (34.6)	191 (36.5)	62 (33.5)	88 (30.6)	150 (31.7)
Reasons for discontinuation*						
AEs	18 (16.4)	16 (19.8)	34 (17.8)	16 (25.8)	16 (18.2)	32 (21.3)
Lack of efficacy	56 (50.9)	32 (39.5)	88 (46.1)	23 (37.1)	31 (35.2)	54 (36.0)
Lost to follow-up	9 (8.2)	6 (7.4)	15 (7.9)	3 (4.8)	8 (9.1)	11 (7.3)
Physician decision	7 (6.4)	7 (8.6)	14 (7.3)	7 (11.3)	8 (9.1)	15 (10.0)
Administrative reason	1 (0.9)	2 (2.5)	3 (1.6)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (1.3)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (1.3)
Withdrawal of informed consent	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (1.0)	2 (3.2)	5 (5.7)	7 (4.7)
Patient decision	18 (16.4)	17 (21.0)	35 (18.3)	11 (17.7)	15 (17.0)	26 (17.3)
Due to Covid-19 outbreak-related (not an AE)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.7)

* Based on at least 3 years follow-up
AE, adverse event; N, total number of patients; n, number of patients assessed

Table 1. Persistence to secukinumab treatment and reasons for discontinuation by sex in patients with PsA and AS

Patient disposition, n (%)	Psoriatic arthritis				Ankylosing spondylitis			
	<90 kg (N=292)	≥90 kg (N=165)	Weight unknown (N=67)	Total (N=524)	<90 kg (N=304)	≥90 kg (N=109)	Weight unknown (N=60)	Total (N=473)
Remained in the study	192 (65.8)	96 (58.2)	45 (67.2)	333 (63.5)	205 (67.4)	76 (69.7)	42 (70.0)	323 (68.3)
Discontinued from the study	100 (34.2)	69 (41.8)	22 (32.8)	191 (36.5)	99 (32.6)	33 (30.3)	18 (30.0)	150 (31.7)
Reasons for discontinuation*								
AEs	17 (17.0)	12 (17.4)	5 (22.7)	34 (17.8)	23 (23.2)	8 (24.2)	1 (5.6)	32 (21.3)
Lack of efficacy	41 (41.0)	36 (52.2)	11 (50.0)	88 (46.1)	33 (33.3)	12 (36.4)	9 (50.0)	54 (36.0)
Lost to follow-up	10 (10.0)	4 (5.8)	1 (4.5)	15 (7.9)	8 (8.1)	2 (6.1)	1 (5.6)	11 (7.3)
Physician decision	7 (7.0)	4 (5.8)	3 (13.6)	14 (7.3)	8 (8.1)	3 (9.1)	4 (22.2)	15 (10.0)
Administrative reason	1 (1.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.6)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (1.3)
Withdrawal of informed consent	1 (1.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.0)	5 (5.1)	1 (3.0)	1 (5.6)	7 (4.7)
Patient decision	23 (23.0)	10 (14.5)	2 (9.1)	35 (18.3)	20 (20.2)	4 (12.1)	2 (11.1)	26 (17.3)
Due to Covid-19 outbreak-related (not an AE)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

*Based on at least 3 years follow-up
AE, adverse event; N, total number of patients; n, number of patients assessed

Table 2. Persistence to secukinumab treatment and reasons for discontinuation by body weight in patients with PsA and AS

Offenlegungserklärung:

Uta Kiltz; Research grants, support and/or consultancy fees from AbbVie, Biocad, Biogen, BMS, Chugai, Eli Lilly, Fresenius, Grünenthal, Hexal, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche and UCB
Petros Sfikakis: Research grants, support and consultancy fees from AbbVie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Eli-Lilly, Janssen, Novartis and Pfizer
Nicola Gullick: Research support, consultancy fees and/or speakers fees from AbbVie, Celgene, Eli Lilly, Izana, Janssen, Novartis, UCB
Athina Theodoridou: None
Anna Kandyli: None
Jan Brandt-Jürgens: Consultancy fees and speaker honoraria from AbbVie, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Novartis, Lilly, MSD, UCB, BMS, Janssen, and Medac
Phillipe Goupille: Research grants, consultation fees, or speaker honoraria: AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Boehringer Ingelheim, Chugai, Galapagos, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi and UCB
Nicola Maiden. Conference fees: Eli-Lilly and UCB
Karl Gaffney: Research grants, consultancy fees and/or speaker fees from AbbVie, Celgene, Lilly, Pfizer, Gilead, MSD, Novartis and UCB
Daniel Peterlik: Employee of Novartis
Barbara Schulz: Employee of Novartis
Effie Pournara: Employee of Novartis
Piotr Jagiello: Employee of Novartis

SpA.08

Psoriasisarthritis bei Männern und Frauen – same but different? Beobachtungen aus einer universitären Ambulanz

Christina Gebhardt[1], Hendrik Schulze-Koops[1]

[1]Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, LMU Klinikum , München, Deutschland

---

Einleitung:

Die teils unterschiedlichen Manifestationen rheumatologischer Erkrankungen zwischen den Geschlechtern sind in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus wissenschaftlichen Interesses gekommen. Unter anderem im Bereich der Spondyloarthritiden konnten einige geschlechtertypische Manifestationen gezeigt werden.

Methoden:

Wir haben Frauen und Männer unserer universitären Psoriasisarthritis (PsA) - Kohorte hinsichtlich unterschiedlicher klinischer Aspekte (axiale und/oder periphere Manifestation, Art der Psoriasis, Therapiemodus) und Laborparameter (HLA-B27, CD74, Harnsäure) untersucht, um deren Krankheitspräsentation zu vergleichen.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden bis dato 82 Patient*innen eingeschlossen, diese verteilten sich gleichmäßig auf Frauen und Männer (jeweils 41). Eine rein periphere Manifestation wiesen hierbei 27 (65,9 %) der Frauen auf, eine axiale Beteiligung fand sich bei 14 (34,1 %) Individuen der weiblichen Kohorte. Im Vergleich hierzu zeigte mit 17 (41,5 %) ein etwas größerer Anteil der männlichen Kohorte eine axiale Beteiligung. Hierzu passend fand sich auch ein größerer Anteil an positivem HLA-B27-Trägerstatus bei den männlichen Patienten (7, entsprechend 38,9 % bei 23 Patienten mit unbekanntem Trägerstatus) in Kontrast zu nur 3 (16,7 %) bei weiblichen Patientinnen. Hinsichtlich des Parameters CD74, das als potenzieller Marker mit diagnostischer Relevanz bei Spondyloarthritiden diskutiert wurde, fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern (15,4 % der Männer vs. 16 % der Frauen mit positivem Nachweis). Harnsäure, welche bei aktiver Psoriasis vermehrt anfällt, war bei mehr Männern (17,1 %) als Frauen (5,1 %) erhöht, auf mögliche Confounder wie Lebensstil wurde hierbei nicht eingegangen. In Hinblick auf die Art der Psoriasis fanden sich mehr Fälle einer Psoriasis vulgaris sowie einer Nagelbeteiligung in der männlichen Kohorte (Psoriasis vulgaris Männer 39 (95,2 %) vs. Frauen 35 (85,4 %), Nagelbeteiligung bei Männern 17 (41,5 %) vs. Frauen 12 (29,3 %), wohingegen mehr Frauen eine Psoriasis palmoplantaris aufwiesen (5 (12,2 %) vs. 1 Mann (2,4 %)). Bezüglich der Behandlung bestand zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine Therapie mit Biologika

und JAK-Inhibitoren bei 68,3 % der Frauen und bei 75,6 % der Männer, hierbei mit 58,1 % ein höherer Anteil an TNF-Inhibitoren bei Männern gegenüber 50 % in der weiblichen Kohorte.
Schlussfolgerung:

Zusammenfassend fanden sich in unserer Kohorte eine Reihe an Tendenzen zu geschlechterspezifischen Charakteristika analog zu vorangegangenen Studien. So konnte auch in unserer Kohorte ein etwas höherer Anteil einer rein peripher verlaufenden PsA bei Frauen im Vergleich zu Männern beobachtet werden[1]. Korrespondierend dazu fanden sich in der untersuchten weiblichen Population auch weniger HLA-B27-positive Patientinnen. Der auch in unserer Datenerfassung erhöhte Anteil an Männern mit TNF-Inhibitor-Therapie könnte im Sinne der nachgewiesenen schlechteren Wirksamkeit dieser Substanzklasse bei Frauen interpretiert werden[2]. Inwieweit diese Beobachtungen sich in diesem Real-Life Kontext persistierend nachvollziehen lassen und ob noch zusätzliche zwischen den Geschlechtern divergierende Parameter zutage treten, ist weiterhin Gegenstand unserer Forschung und soll mittels größerer Patientenzahlen untersucht werden.

Quellenangaben:

1 Gossec L et al. J Rheumatology. 2022. doi 10.3899/jrheum.220154.
2 Hellamand et al. POS0077. EULAR 2022

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenskonflikte

SpA.09

Verlust der Teilhabe am aktiven Berufsleben aufgrund hoher Krankheitsaktivität bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, die in Behandlung mit Tumornekrosefaktor-Inhibitoren und/oder Nichtsteroidaler Antirheumatika sind: Ergebnisse der multinationalen Studie „INVISIBLE“

Aurelie Casier[4], Stéphanie Dierckx[5], Angela Kill[6], Richard Finsterwalder[3], Judith Haschka[2], Jan Brandt-Jürgens[1]

[1]Fachpraxis für Rheumatologie, Rheumatologie, Berlin, Deutschland
[2]Karl Landsteiner Institut für Gastroenterologie und Rheumatologie, Rheuma-Zentrum Wien-Oberlaa, Wien, Österreich
[3]Novartis Pharma GmbH, Immunologie, Hepatologie & Dermatologie, Wien, Österreich
[4]N.V. Novartis Pharma S.A., Immunologie, Hepatologie & Dermatologie, Vilvoorde, Belgium
[5]CHU UCL, Namur-Site Godinne, Yvoir, Belgium
[6]Novartis Pharma GmbH, Immunologie, Hepatologie & Dermatologie, Nürnberg, Deutschland

---

Einleitung:

Die Prävalenz der ankylosierende Spondylitis (AS) liegt in Europa bei bis zu 0,5 % (1; 2; 3) und tritt bei Männern und Frauen gleichermaßen häufig auf (4). Es liegen nur wenige europäische Daten aus dem Praxisalltag zum Einfluss der Krankheitsaktivität auf die Teilhabe am aktiven Berufsleben bei AS-Patienten vor. Ziel der Analyse war bei AS-Patienten die Schwere der Krankheitsaktivität und den Status ihrer Erwerbstätigkeit zu ermitteln.

Methoden:

INVISIBLE war eine multinationale, nicht-interventionelle Querschnittsstudie, durchgeführt in Deutschland, Österreich und Belgien. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten, die mindestens 6 Monaten vor Studieneinschluss die AS-Diagnose erhielten und sich seit mindestens 12 Wochen in Behandlung mit TNFi und/oder NSARs befanden. Die Primärdaten wurden unter anderem mit Hilfe des Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), des Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) erhoben. Aktuelle demografische Daten einschließlich der Erwerbstätigkeit (erwerbstätig, arbeitslos, Elternzeit, Ruhestand und Krankenstand (> 6 Wochen) wurden ebenfalls erfasst. Die Anamnesedaten wurden aus den verfügbaren Patientenakten übertragen.

Ergebnisse:

Von den 747 erwachsene AS-Patienten (67 % männlich), die in diese Analyse eingeschlossen wurde, erhielten 22,9 % NSARs, 41,6 % TNFi, 29,7 % NSARs und TNFi sowie 5,4 % eine andere Behandlung. Der BASDAI war 3,4 ± 2,3 (SD) und der ASDAS 2,2 ± 1,0. Patienten mit einem BASDAI ≥ 4 gaben signifikant höhere ASDAS-Werte an im Vergleich zu Patienten mit BASDAI < 4 (3,1 ± 0,7 vs. 1,7 ± 0,6, p < 0,001).

72,5 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie berufstätig und 9,9 % arbeitslos oder > 6 Wochen krankgeschrieben. Im Vergleich zu Patienten mit einem BASDAI < 4 waren mehr Patienten mit einem BASDAI ≥ 4 arbeitslos oder krankgeschrieben unabhängig von der Art der Behandlung und der Dauer der Symptome (Tabelle 1).

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse der nicht-interventionellen Studie INVISIBLE zeigten, dass AS-Patienten, die seit mindestens 12 Wochen mit NSARs und/oder TNFi behandelt wurden und eine hohe Krankheitsaktivität gemäß BASDAI angaben, nicht am aktiven Berufsleben teilnehmen konnten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei einigen Patienten das Ansprechen auf die Behandlung suboptimal ist.

Quellenangaben:

1. **Braun, J & J, Sieper.** *Lancet.* 2007, Bd. 369, S. 1379–90.
2. **Braun, J, et al.** *Arthritis Rheum.* 1998, Bd. 41, 1, S. 58-67.
3. **Dean, LE, et al.** *Rheumatology.* 2014, Bd. 53, S. 650-657.
4. **Rudwaleit, M, et al.** *Ann Rheum Dis.* Jun 2009, Bd. 68, 6, S. 777-83.

Offenlegungserklärung:

Jan Brandt-Jürgens consultant of: Abbvie, Affibody, BMS, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, UCB. Judith Haschka speaker bureau of: Eli Lilly, Amgen; Richard Finsterwalder employee of: Novartis. Aurélie Casier employee of: Novartis. Angela Kill employee of: Novartis. Stéphanie Dierckx: none

Tabelle 1: Teilhabe am Berufsleben und Schwere der Krankheitsaktivität

	BASDAI < 4 (N = 445)					**BASDAI ≥ 4 (N = 292)**				
	N	**Erwerbs-tätig** 333 (74,8 %)		**Nicht erwerbstätig*** 29 (6,5 %)		**N**	**Erwerbs-tätig** 192 (65,7 %)		**Nicht erwerbstätig*** 41 (14,0 %)	
		n	**%**	**n**	**%**		**n**	**%**	**n**	**%**
Behandlung										
- NSAR	85	71	83,5	2	2,4	82	63	76,8	6	7,3
- TNFi	200	144	72,0	19	9,5	99	63	63,6	14	14,1
- NSAR & TNFi	123	98	79,7	6	4,9	91	58	63,7	19	20,9
- Andere	26	20	76,9	2	7,7	13	6	46,2	2	15,4
Dauer der Symptome										
- < 5 Jahre	57	51	89,5	4	7,0	45	37	82,2	6	13,3
- ≥ 5 Jahre	375	281	74,9	25	6,7	242	155	64,0	35	14,5

* arbeitslos und > 6 Wochen krankgeschrieben

SpA.10

Einfluss einer zweiwöchigen multimodalen rheumatologischen Komplextherapie auf die Beweglichkeit und die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis

David Kiefer[1], Lucia Schneider[1], Jürgen Braun[1], Uta Kiltz[1], Niklas Kolle[1], Ioana Andreica[1], Styliani Tsiami[1], Bjoern Buehring[2], Philipp Sewerin[3], Susanne Herbold[1], Xenofon Baraliakos[1]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet - Ruhr-University Bochum, Herne, Deutschland
[2]2 Bergisches Rheuma-Zentrum Wuppertal, Ruhr-University Bochum, Rheumatologie, Wuppertal, Deutschland
[3]Rheumazentrum Ruhrgebiet - Ruhr-University Bochum - 3 Hiller Research Center, University Hospital Düsseldorf, Medical Faculty of Heinrich Heine University Düsseldorf, Rheumatologie, Herne, Deutschland

---

Einleitung:
Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) sind häufig in ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit und Beweglichkeit beeinträchtigt. Das standardisierte zweiwöchige stationäre Programm "multimodale rheumatologische Komplextherapie" (MRKT) wurde speziell für Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen entwickelt. Das Epionics SPINE (ES) ist ein elektronisches, objektives, validiertes Instrument zur Beurteilung der Wirbelsäulenbeweglichkeit. Das ES kann neben dem Ausmaß der Beweglichkeit (Range of Motion, RoK) auch die Geschwindigkeit messen (Range of Kinematic, RoK) mit der die durchgeführten Bewegungen ausgeübt werden (1).
Ziel der Studie: Einfluss der MRKT auf körperliche Funktionsfähigkeit und Beweglichkeit, einschließlich der Range of Motion (RoM) und der Range of Kinematic (RoK), auch anhand der ES-Messungen.

Methoden:
Patienten mit axSpA, mit hoher Krankheitsaktivität und eingeschränkter körperlicher Funktionsfähigkeit wurden konsekutiv rekrutiert und nahmen an einer MRKT im Rheumazentrum Ruhrgebiet teil. Vor (V1) und nach (V2) der MRKT wurden verschiedene Assessments: BASDAI, BASFI und ASAS HI sowie auch Messungen der Beweglichkeit: BASMI, AS Physical Performance Index (ASPI), die Short Physical Performance Battery (SPPB) und die Messungen mit dem ES durchgeführt.

Ergebnisse:
Zu Baselinevisite (V1) zeigten die 80 eingeschlossenen Patienten folgende Werte auf: BASDAI 5,5±1,5, BASFI 5,6±2,0 und BASMI 4,2±1,8, SPPB 10.1 ± 1.5 und ASPI 37,30±18,07 Sekunden (Tabelle 1). Klinisch relevante Verbesserungen zwischen V1 und V2 wurden für alle Assessments ($p<0,001$) und auch für die ES-Messungen von ROK (alle $p<0,003$) und RoM (alle $p>0,022$) festgestellt, während für Flexion und Extension (RoM) nur ein positiver Trend für zu beobachten war (Tabelle 2, 3). Einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse durch Änderungen der Medikation während der MRKT konnte nicht nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung:

Die 2-wöchige MRKT war mit signifikanten Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit und Beweglichkeit verbunden. Wichtig ist, dass die Wirkung dieser umfassenden körperlichen Aktivität durch die Verwendung des ES als objektives Instrument zur Bewertung der Wirbelsäulenbeweglichkeit bestätigt wurde. Darüber hinaus konnte mit der ES erstmals gezeigt werden, dass sich auch die Geschwindigkeit der Wirbelsäulenbeweglichkeit (RoK) durch die MRKT deutlich verbessern kann.

Quellenangaben:

1 Kiefer D, Baraliakos X, et al. Successful evaluation of spinal mobility measurements with the Epionics SPINE device in patients with axial spondyloarthritis compared to controls. J Rheumatol. 2021.

Offenlegungserklärung:

Ein Teil dieser Arbeit wurde durch die Novartis Pharma GmbH unterstützt.

Tabelle 1: Demographische Daten und Assessments

	axSpA	r-axSpA	nr-axSpA	P
N= *	80	53 (66.3%)	27 (33.7%)	-
Alter, (Jahre)	46.6 ± 11.3	47.4 ± 11.5	45.07 ± 10.9	0.391
Geschlecht, männlich, n (%)	59 (73.8%)	45 (84.9%)	14 (51.9%)	0.001[1]
Zeit seit Beginn der Symptome (Jahre)*	18.8 ± 11.3	20.36 ± 12.2	15.74 ±8.8	0.084
Zeit seit Diagnose (Jahre)*	10.7 ± 9.8	12.1 ± 11.1	8.0 ± 6.0	0.035
HLA-B27 positiv, n (%)	59 (73.8%)	45 (84.5%)	14 (51.9%)	-
Body Mass Index (kg/m²) *	28.2 ± 5.3	29.6 ± 5.5	25.5 ± 3.6	<0.001
CRP (mg/l) *	10.9 ± 22.9	14.1 ± 27.3	4.8 ± 6.8	0.022
ASDAS*	3.2 ± 0.8	3.3 ± 0.9	2.9 ± 0.6	0.019
BASDAI*	5.5 ± 1.5	5.5 ± 1.5	5.4 ± 1.5	0.760
BASFI*	5.6 ± 2.0	6.0 ± 2.0	5.0 ± 1.8	0.034
BASMI*	4.2 ± 1.8	4.8 ± 1.8	3.1 ± 1.1	<0.001
ASAS-HI*	8.7 ± 3.2	8.9 ± 3.2	8.4 ± 3.0	0.478
ASPI*, Zeit in Sekunden	37.3 ± 18.1	38.3 ± 21.2	36.0 ± 13.3	0.652
SPPB, 0-12	10.1 ± 1.5	10.0 ± 1.5	10.2 ± 1.3	0.559
NSAR, n (%)	57 (71.3%)	36 (67.9%)	21 (77.8)	0.357[1]
Biologika, n (%)	43 (53.8%)	29 (54.7%)	14 (51.9%)	0.808[1]

Tabelle 2: Assessments vor (V1) und nach (V2) MRKT.

	V1	V2	Mean difference	p	Effect size
Mod. Schober (cm)	4,25 ±2,15	4,35 ±2,01	0,10 ±1,39	0,521	0,07
Laterale Flexion (cm)	9,69 ±4,60	10,38 ±5,25	0,68 ±3,26	0,065	0,21
Tragus Wand Abstand (cm)	16,02 ±6,64	16,16 ±6,87	0,16 ±3,32	0,675	0,05
Intermalleolar Abstand (cm)	90,24 ±21,47	94,31 ±21,80	4,08 ±10,30	**<0,001**	0,40
HWS Rotation (degree)	46,26 ±18,40	53,18 ±19,62	6,91 ±11,47	**<0,001**	0,60
BASMI	4,24 ±1,79	3,89 ±1,87	-0,35 ±0,75	**<0,001**	0,47
SPPB	10,05 ±1,47	10,95 ±1,54	0,9 ±1,29	**<0,001**	0,70
ASPI in Sekunden**	37,30 ±18,07	26,18 ±11,16	-11,12 ±9,69	**<0,001**	1,15
BASDAI**	5.4 ± 1.5	4.3 ± 1.7	1.1 ± 1.2	**<0.001**	0.91
BASFI**	5.6 ± 2.0	4.80 ±2.19	0.79 ± 1.4	**<0.001**	0.57
ASAS-HI**	8.6 ± 3.1	8.1 ± 3.7	0.5 ± 2.3	0.080	0.25

Tabelle 3: ES: Range of Motion und Range of Kinematics vor (V1) und nach (V2) MRKT bei Patienten mit axSpA

axSpA (n=76)					
	V1	**V2**	**Mean difference**	**P**	**Effect size**
Flexion (RoM)	29.6 ± 14.76	30.34 ±14.74	-0.72 ±7.93	0.433	-0.09
Extension (RoM)	11.67 ±9.78	12.51 ±10.00	-0.85 ±4.80	0.128	-0.18
Rotation (RoM)	14.45 ±7.87	16.65 ±8.88	-2.20 ±6.36	0.004	-0.35
Rotation links (RoM)	14.37 ±7.99	16.20 ±8.78	-1.83 ±6.78	0.022	-0.27
Rotation rechts (RoM)	14.79 ±8.33	17.17 ±9.63	-2.38 ±6.95	0.004	-0.34
Laterale Flexion (RoM)	12.21 ±7.09	13.29 ±8.07	-1.08 ±3.44	0.009	-0.31
Laterale Flexion links (RoM)	11.95 ±7.29	13.24 ±8.25	-1.29 ±4.40	0,014	-0.29
Laterale Flexion rechts (RoM)	12.46 ±7.27	13.33 ±8.20	-0.87 ±3.56	0.040	-0.24
Flexion (RoK)	30.98 ±19.18	36.16 ±21.37	-5.19 ±12.20	<.001	-0.43
Extension (RoK)	15.10 ±12.78	18.67 ±15.09	-3.57 ±7.51	<.001	-0.48
Rotation (RoK)	23.26 ±19.41	31.58 ±24.00	-8.32 ±19.87	<.001	-0.42
Rotation links (RoK)	22.88 ±19.11	30.74 ±23.98	-7.86 ±20.50	0.001	-0.38
Rotation rechts (RoK)	24.03 ±21.40	32.83 ±2589	-8.80 ±22.94	0.001	-0.38
Laterale Flexion (RoK)	23.02 ±16.42	29.73 ±22.76	-6.70 ±17.57	0.002	-0.38
Laterale Flexion links (RoK)	22.76 ±17.25	29.82 ±23.33	-7.06 ±18.56	0.002	-0.38
Laterale Flexion rechts (RoK)	23.29 ±16.74	29.64 ±22.72	-6.35 ±17.85	0.003	-0.36

Zu Tabelle 1-3: * Ergebnisse als Mittelwerte ± Standardabweichung; **Sample size Variabilität: n(V1) = 55; n(V2) = 58; **Sample size Variabilität: n=68, RoM = Range of Motion; RoK = Range of Kinematics; MRKT: multimodale rheumatologische Komplextherapie, röntgenologische axiale spondyloarthritis (axSpA); nicht- röntgenologische axSpA; ASPI: the AS physical performance index; ASDAS: AS Disease Activity Score; SPPB: Short Physical Performance Battery (SPPB) BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis (AS) Metrology Index; BASDAI: Bath AS Disease Activity Index; BASFI: Bath AS Functional Index; NSAR: Nicht-Steroidale Antirheumatika, NRS = Numerische Rating Skala;

SpA.11

Verständnis und Kenntnisse der Patienten mit axSpA über körperliche Aktivität bei der Behandlung der axialen Spondyloarthritis

David Kiefer[1], Lucia Schneider[1], Jürgen Braun[1], Uta Kiltz[1], Niklas Kolle[1], Ioana Andreica[1], Styliani Tsiami[1], Björn Bühring[2], Philipp Sewerin[3], Susanne Herbold[1], Xenofon Baraliakos[1]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet - Ruhr-University Bochum, Herne, Deutschland
[2]2 Bergisches Rheuma-Zentrum Wuppertal, Ruhr-University Bochum, Rheumatologie, Wuppertal, Deutschland
[3]Rheumazentrum Ruhrgebiet - Ruhr-University Bochum - 3 Hiller Research Center, University Hospital Düsseldorf, Medical Faculty of Heinrich Heine University Düsseldorf, Herne, Deutschland

---

Einleitung:
Der Krankheitsverlauf der axSpA ist häufig durch Beeinträchtigungen der körperlichen Funktion und der Beweglichkeit gekennzeichnet. Regelmäßige körperliche Aktivität (KA) ist ein Eckpfeiler der axSpA-Behandlung. Die jüngsten EULAR-Empfehlungen für KA haben Ihre Bedeutung für Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen betont und geben gezielte Hinweise zur Durchführung und Umsetzung [1,2].
Ziel der Studie: Untersuchung von Verständnis und Kenntnissen über KA sowie der individuellen Umsetzung von KA bei axSpA-Patienten.

Methoden:
Patienten mit axSpA und eingeschränkter körperlicher Funktion (BASFI-Score ≥2,0) wurden konsekutiv rekrutiert. Assessments zur Krankheitsaktivität, körperlichen Funktionsfähigkeit sowie Beweglichkeit wurden erhoben strukturierte Fragebögen zu Verständnissen, Kenntnissen, und individueller Einstellung zu KA ausgefüllt.

Ergebnisse:
Von insgesamt 100 eingeschlossenen Patienten wurden 96 in die endgültige Analyse einbezogen. Die meisten Patienten (n=82, 85,4 %) war bewusst, dass KA einen erheblichen gesundheitlichen Nutzen für Patienten mit axSpA hat. Obwohl weniger als die Hälfte der Patienten (n=44, 42,7 %) wussten, dass es EULAR-Empfehlungen für KA gibt, erfüllten 45 Patienten (46,9 %) diese bereits in Bezug auf die empfohlene Häufigkeit/Woche. 75 (78,1 %) der Patienten wussten, dass jeder Erwachsene an mindestens zwei Tagen pro Woche Aktivitäten durchführen sollte, die die Muskelkraft und Ausdauer erhalten oder steigern. 90 (93,8 %) stimmten dieser Aussage mehrheitlich zu, während nur 46 (47,9 %) diese Empfehlungen in ihrem täglichen Leben erfüllten.
Die Mehrheit der Patienten (67,7%) war von ihrem Arzt über den Nutzen von KA informiert worden, und Physiotherapie wurde Ihnen relativ häufig verordnet (63,3%). Viele Patienten (53,1 %) gaben an, individuelle Übungsprogramme durchzuführen, und einige (22,9 %) führen angeleitete Übungen durch (Tabelle 1).

Schlussfolgerung:
Obwohl die Mehrheit der axSpA-Patienten die EULAR-Empfehlungen für KA nicht kennt, sind sich viele über den hohen Stellenwert von KA für Ihre Erkrankung im Klaren und stimmen zu, dass KA für Ihre Gesundheit und den Krankheitsverlauf förderlich ist. Etwa die Hälfte der Patienten setzt die Empfehlungen zu KA bereits in ihrem täglichen Leben um. Weiterhin sollten Gesundheitsdienstleister daran arbeiten den Patienten den hohen Stellenwert von KA zu vermitteln und strukturelle Hindernisse im Gesundheitswesen lokal und national zu verbessern sowie individuelle Hindernisse und Eigenschaften der Patienten berücksichtigen um die EULAR-Empfehlungen für PA zu verbreiten und einer breiten Patientenpopulation zugänglich zu machen.

Quellenangaben:
1 Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2018; 77: 1251-1260. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213585
2 Kiltz U, Kiefer D, Braun J et al. Übersetzung der 2018 EULAR Empfehlungen zu körperlicher Aktivität von Menschen mit entzündlich-rheumatischen und degenerativen Erkrankungen ins Deutsche und sprachliche Validierung im deutschsprachigen Raum mit medizinischen Fachpersonen. Z Rheumatol. 2023 Jan;82(Suppl 1):12-21.

Offenlegungserklärung:
Ein Teil dieser Arbeit wurde durch die Novartis Pharma GmbH unterstützt.

Tabelle 1: Kenntnisse der WHO and EULAR Empfehlungen zur körperlichen Aktivität und persönliche Erfahrungen von axSpA-Patienten zum Verhalten zu und individueller Umsetzung von KA **(**n=96)

Aussage	**Kenntnis dieser Aussage, ja, n (%)**	**Mit dieser Aussage einverstanden, ja, n (%)**
Die Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation zur körperlichen Aktivität empfehlen das alle gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren an 5 Tagen/Woche mindestens 30 Minuten lang an einer aeroben körperlichen Aktivität mit mäßiger Intensität **oder** an 3 Tagen / Woche mindestens 20 Minuten lang an einer aeroben Aktivität mit starker Intensität teilnehmen sollten.	44 (45.8)	73 (76.0)
Körperliche Aktivität hat gesundheitliche Vorteile für Menschen mit axialer Spondyloarthritis.	82 (85.4)	86 (89.6)
Die allgemeinen Empfehlungen zur körperlichen Aktivität der Weltgesundheitsorganisation gelten auch für Menschen mit axialer Spondyloarthritis (Empfehlung der EULAR/European League Against Rheumatism).	41 (42.7)	83 (86.5)

Stellungnahme oder Frage	**Die Stellungnahme oder Frage trifft auf mich zu, ja, n (%)**
Alle gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren sollten an 5 Tagen / Woche mindestens 30 Minuten lang an einer aeroben PA mit mäßiger Intensität **oder** an 3 Tagen / Woche mindestens 20 Minuten lang an einer aeroben Aktivität mit starker Intensität teilnehmen.	45 (46.9)
Jeder Erwachsene sollte mindestens 2 Tage in der Woche Aktivitäten ausführen, die die Muskelkraft und Ausdauer erhalten oder steigern.	46 (47.9)
Hat Ihnen Ihr Arzt schon einmal empfohlen sich (mehr) körperlich zu betätigen?	65 (67.7)
Hat Ihnen Ihr Arzt in den letzten 6 Monaten Physiotherapie verordnet?	61 (63.5)
Nutzen Sie elektronische Programme (App´s) zur körperlichen Aktivität (z.B. Fitnessprogramme, Programme zur Messung der täglichen Schrittanzahl?	51 (53.1)
Halten Sie solche elektronischen Programme (auch Apps´s für das Mobiltelefon) für sinnvoll?	72 (75.0)
Machen sie Einzeltraining (mind 1x/Woche)?	51 (53.1)
Machen Sie Gruppentraining (mind. 1x/Woche?	20 (20.8)
Machen Sie körperliche Aktivität unter professioneller Beaufsichtigung?	22 (22.9)

KA: Körperliche Aktivität, WHO: World Health Organisation; App: elektronische Appliklation

SpA.12

Charakterisierung des kardiovaskulären Risikoprofils von Patient*innen mit seronegativen Spondylarthritiden in Korrelation mit dem löslichen Interleukin-33-Rezeptor

Constantin Remus[1], Daniel Patschan[1], Meike Hoffmeister[1], susann patschan[1]

[1]Städtisches Klinikum Brandenburg GmbH, Brandenburg an der Havel, Deutschland

---

Einleitung:

Die Gruppe der Spondylarthritiden (SpA) mit ihren Hauptvertretern (Psoriasisarthritis (PsA) und axiale Spondyloarthritis (axSpA)) ist mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko (CVR) der betroffenen Patient*innen assoziiert. Vor diesem Hintergrund steht der lösliche Interleukin-33-Rezeptor (sST2) im Verdacht, bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen in Hinblick auf das CVR eine Rolle zu spielen. Ziel der Studie ist es, einen Überblick über die Versorgungswirklichkeit betreffend der kardiovaskulären Gesundheit zu geben und zu untersuchen, inwiefern sST2 als Biomarker Rückschlüsse über Quantifizierung/Differenzierung des CVR sowie der Krankheitsaktivität zulässt.

Methoden:

Es handelt sich um eine retrospektive, observationale, monozentrische Kohortenstudie am Gesundheitszentrum am Hauptbahnhof Brandenburg an der Havel (GZB), die von 11/2022 bis 01/2023 durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden 60 Patient*innen (unterteilt in axSpA-Kohorte (n=30) und PsA-Kohorte (n=30)). Die Beurteilung des CVR geschah anhand 22 Parameter (Geschlecht, Alter, BMI, Rauchanamnese, Alkoholanamnese, Stressanamnese, Bewegungsanamnese, Familienanamnese, Hypertonie, Dyslipidämie, KHK, Adipositas, Diabetes mellitus, Kreatinin, Proteinurie, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Lp(a), NT-proBNP, CRP, BSG).

Ergebnisse:

In der SpA-Gesamtkohorte ergab sich eine relevante Erhöhung der Laborwerte LDL, HDL und HbA1c. Zusätzlich war in der axSpA-Gruppe das NT-proBNP, in der PsA-Gruppe das Gesamtcholesterin relevant erhöht. Gruppenunterschiede waren nicht nachweisbar. Desweiteren korrelierte der FFbH mit sportlicher Betätigung ($p = 0,044$) und negativ mit Disstress ($p = 0,017$, SpA- Gesamtkohorte). Assoziationen bestanden zudem zwischen Adipositas und CRP/BSG ($p = 0,002$, PsA- Kohorte) und BASDAI-Score ($p = 0,025$, axSpA-Kohorte). Die Betrachtung von sST2 zeigte jeweils eine starke Beziehung zum biologisch männlichen Geschlecht ($p < 0,001$) und zur Angabe regelmäßigen Alkoholkonsums ($p = 0,007$). sST2 korrelierte in keinem Kollektiv mit dem CVR und/oder Krankheitsaktivität.

Schlussfolgerung:

Als Implikation für die Praxis ist abzuleiten, dass es einer konsequenten Einstellung beschriebener, nicht-normwertiger Blutwerte für betroffene Patient*innen bedarf, um eine aktuell ungünstige Risikoprognose zu nivellieren. Weiterführend scheint sST2 auf Grundlage der untersuchten Kohorte kein geeigneter Biomarker zur Differenzierung/Quantifizierung der kardiovaskulären Krankheitslast bei SpA-Patient*innen zu sein.

SpA.13

Klinisch relevante Unterschiede in der Beweglichkeit im Tagesverlauf von axSpA-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe

David Kiefer[1], Lucia Schneider[1], Jürgen Braun[1], Uta Kiltz[1], Niklas Kolle[1], Ioana Andreica[1], Styliani Tsiami[2], Björn Bühring[3], Philipp Sewerin[2], Susanne Herbold[1], Xenofon Baraliakos[1]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet - Ruhr-University Bochum, Herne, Deutschland
[2]Rheumazentrum Ruhrgebiet - Ruhr-University Bochum - 3 Hiller Research Center, University Hospital Düsseldorf, Medical Faculty of Heinrich Heine University Düsseldorf, Herne, Deutschland
[3]2 Bergisches Rheuma-Zentrum Wuppertal, Ruhr-University Bochum, Rheumatologie, Wuppertal, Deutschland

---

Einleitung:

Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) leiden häufig unter einer eingeschränkten Wirbelsäulenbeweglichkeit. Zudem sind Rückenschmerzen und Morgensteifigkeit häufige Symptome und Teil der etablierten Messinstrumente zur Beurteilung Krankheitsaktivität (ASDAS, BASDAI). In klinischen Studien ist die Untersuchung der Wirbelsäulenbeweglichkeit nicht an bestimmte Tagezeiten gebunden. Weiterhin ist bekannt, dass der Tagesrhythmus der proinflammatorischen Zytokine und des Cortisols in den frühen Morgenstunden seinen Höhepunkt erreicht.
Ziel der Studie: Vergleich der Wirbelsäulenbeweglichkeit einschließlich leistungsbasierter Tests und objektiver elektronischer Messungen mit dem Epionics SPINE (ES) zwischen Patienten mit axSpA und gesunden Kontrollen zu verschiedenen Tageszeiten.

Methoden:

Patienten mit axSpA, die stationär im Rheumazentrum Ruhrgebiet behandelt wurden, wurden konsekutiv in die Studien eingeschlossen und einmal am Morgen (V1: vor 10:00 Uhr) und einmal am Nachmittag (V2: nach 14:00 Uhr) untersucht. Erhoben wurde neben demografsichen Daten auch der Bath AS spinal mobility score (BASMI), der AS physical performance index (ASPI), der Short Physical Performance Battery (SPPB) sowie Messungen mit dem ES, einschließlich Bewegungsumfang (RoM) und Bewegungsgeschwindihkeit (Kinematik, RoK) (1).

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 100 Patienten mit axSpA und 20 Kontrollpersonen (HC) eingeschlossen. Während die beiden Gruppen vom Alter vergleichbar waren, wurden etwas mehr Männer in die axSpA Gruppe eingeschlossen. Die HC zeigte bessere Werte für alle Messungen der Beweglichkeit einschließlich BASMI, ASPI, SPPB sowie den Messungen von RoM und RoK mit dem ES (Tabelle 1,2,3). Im Vergleich

zu den Kontrollen wurden signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungen am Morgen und am Nachmittag festgestellt. Dies galt vor allem leistungsbasierten Tests (ASPI, SPPB) und bei den Messungen der Geschwindigkeit mittels ES (RoK; p< 0,018) festgestellt, nicht aber bei RoM, außer bei der Lateralflexion (p=0,002)..

Schlussfolgerung:

Im Gegensatz zur Kontrollgruppe (keine signifikanten Unterschiede im Tagesverlauf) unterscheidet sich die Beweglichkeit von Patienten mit axSpA zu verschiedenen Tageszeiten erheblich: morgens ist sie schlechter und nachmittags deutlich besser. Wichtig ist, dass sich dies am deutlichsten bei leistungsbezogenen Tests zeigte die die Geschwindigkeit der Bewegungen mit einbeziehen (ASPI, SPPB, ES). Die Daten über die tageszeitlichen Veränderungen der Mobilität legen nahe, dass die Tageszeit der Untersuchungen im Bereich klinischer Studien standardisiert werden sollte.

Quellenangaben:

1 Kiefer D, Baraliakos X, et al. Successful evaluation of spinal mobility measurements with the Epionics SPINE device in patients with axial spondyloarthritis compared to controls. J Rheumatol. 2021.

Offenlegungserklärung:

Ein Teil dieser Arbeit wurde durch die Novartis Pharma GmbH unterstützt.

Tabelle 1: Demographische Daten und Patientencharakteristika

	axSpA gesamt	r-axSpA	nr-axSpA	HC
N	100	63	37	20
Alter (J.)	45.20 ±11.7	46.84 ±11.6	42.41 ±11.5	44.55 ±14.8
Geschlecht, (m); n (%)	69 (69)	52 (82.5)	17 (45.9)	11 (55)
HLA-B27 +, n (%)*	74 (74)	52 (82.5)	21 (56.8)	-
BMI (kg/m^2)	28.05 ±5.5	29.36 ±5.9	25.82 ±3.9	25.43 ±4.6
CRP (mg/l)	9.68 ±20.8	12.98 ±25.3	4.05 ±5.9	-
Zeit seit Diagnsestellung (J.)	10.31 ±10.2	12.43 ±11.5	6.70 ±5.8	-
Beginn der ersten Symptome (J.)	17.51 ±11.8	20.25 ±12.4	12.84 ±9.1	-
ASDAS	3.1 ±0.8	3.2 ±0.9	2.9 ±0.6	-
BASDAI	5.4 ±1.6	5.4 ±1.6	5.4 ±1.5	0.8 ±0.7
BASFI	5.4 ±2.0	5.8 ±2.0	4.7 ±1.9	0.4 ±0.8
BASMI	4.01 ±1.77	4.62 ±1.80	2.96 ±1.12	1.40 ±0.8

Tabelle 2: Unterschiede der Untersuchungen der Mobilität Differences am Morgen (V1) und am Nachmittag (V2)

		n	V1	V2	Mean difference	p	Effect size
HWS-Rotation (Winkelgrad)	axSpA	100	49.09 ±18.89	50.96 ±19.79	1.88 ±10.09	0.066	0.19
	HC	20	77.80 ±8.5	80.40 ±7.2	-2.60 ±4.0	**0.009**	-0.652
Intermal-leolare Distanz (cm)	axSpA	100	90.07 ±20.64	92.37 ±20.89	2.30 ±9.17	**0.014**	0.25
	HC	20	118.58 ±23.6	118.98 ±20.8	-0.40 ±7.4	0.812	-0.054
Tragus Wand Abstand (cm)	axSpA	100	15.39 ±6.21	15.36 ±6.12	-0.02 ±2.57	0.923	0.01
	HC	20	10.54 ±2.1	10.75 ±1.7	-0.20 ±1.2	0.450	-0.172
Laterale Flexion (cm)	axSpA	100	10.23 ±4.88	11.38 ±5.63	1.15 ±2.45	**<0.001**	0.47
	HC	20	21.54 ±4.8	22.39 ±4.9	-0.85 ±2.2	0.105	-0.380
Mod. Schober	axSpA	100	4.51 ±2.17	4.66 ±2.09	0.15 ±1.12	0.190	0.13
	HC	20	5.90 ±2.1	5.69 ±2.1	0.21 ±1.3	0.481	0.165
BASMI	axSpA	100	4.01 ±1.77	3.77 ±1.87	-0.24 ±0.52	**<0.001**	0.46
	HC	20	1.40 ±0.8	1.32 ±0.7	0.09 ±0.4	0.284	0.247
SPPB	axSpA	100	10.04 ±1.45	10.67 ±1.43	0.63 ±1.08	**<0.001**	-0.58
	HC	20	11.90 ±0.4	12.00 ±0.0	-0.10 ±0.4	0.330	-0.224
ASPI in Sekunden*	axSpA	100	36.23 ±18.29	28.81 ±11.90	-7.42 ±8.65	**<0.001**	0.86
	HC	19	18.25 ±4.8	16.71 ±4.4	1.53 ±2.0	**0.003**	0.784

Tabelle 3: Unterschiede der Untersuchungen der Mobilität mit dem ES Gerät am Morgen (V1) und am Nachmittag (V2) bei Patienten mit axSpA

	V1	V2	Mean difference	p	Effect size
Range of Motion					
Flexion	31.12 ±15.6	31.96 ±15.6	-0.84 ±6.2	0.187	-0.135
Extension	13.54 ±11.3	13.96 ±11.0	-0.43 ±7.7	0.587	-0.055
Rotation bds.	15.68 ±8.2	15.70 ±8.3	-0.02 ±5.7	0.967	-0.004
Laterale Flexion bds.	13.31 ±7.4	14.74 ±8.2	-1.43 ±4.4	**0.002**	-0.322
Range of Kinematics					
Flexion	32.09 ±20.6	37.90 ±20.6	-5.81 ±11.4	**<0.001**	-0.510
Extension	16.51 ±14.8	19.22 ±14.7	-2.71 ±9.1	**0.004**	-0.299
Rotation bds.	24.20 ±18.0	29.02 ±20.8	-4.82 ±16.0	**0.004**	-0.301
Laterale Flexion bds.	23.76 ±16.3	30.74 ±21.5	-6.99 ±16.8	**<0.001**	-0.417

Table 4: Unterschiede der Untersuchungen der Mobilität mit dem ES Gerät am Morgen (V1) und am Nachmittag (V2) bei der Kontrollgruppe (HC)

	V1	V2	Mean difference	p	Effect size
Range of Motion					
Flexion	40.51 ±13.3	41.70 ±14.5	-1.19 ±10.1	0.602	-0.119
Extension	32.34 ±13.7	28.19 ±16.8	4.15 ±12.5	0.154	0.332
Rotation bds	27.64 ±12.3	26.59 ±10.9	1.05 ±8.7	0.594	0.121
Laterale Flexion bds.	24.95 ±8.0	26.14 ±8.7	-1.19 ±5.5	0.343	-0.218
Range of Kinematics					
Flexion	67.01 ±27.5	71.03 ±29.6	-4.02 ±13.1	0.186	-0.307
Extension	57.19 ±28.4	53.48 ±38.4	3.70 ±24.0	0.498	0.155
Rotation bds.	68.02 ±42.7	65.71 ±34.7	2.31 ±19.4	0.600	0.119
Laterale Flexion bds.	67.71 ±35.7	77.42 ±42.5	-9.71 ±30.3	0.168	-0.321

Tabelle 1-4: Ergebnisse als Mittelwerte ± Standardabweichung

SpA.14

Biomarker der gestörten Darmbarriere unter Therapie mit TNF-Inhibitoren bei Patient:innen mit Spondyloarthritis

Judith Rademacher[1 2], Valeria Rios Rodriguez[1], Christine Hempel[1], Fabian Proft[1], Hildrun Haibel[1], Mikhail Protopopov[1], Laura Spiller[1], Murat Torgutalp[1], Denis Poddubnyy[1]

[1]Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Gastroenterology, Infectiology and Rheumatology (including Nutrition Medicine), Berlin, Deutschland
[2]Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland

Einleitung:

Patient:innen mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) zeigten erhöhte Serumlevel von Biomarkern einer gestörter Darmbarriere wie Lipopolysaccharide Binding Protein (LBP) und Zonulin verglichen mit Gesunden (1).
Unser Ziel war es zu untersuchen, wie sich diese Biomarker bei Patient:innen mit radiografischer axSpA (r-axSpA) unter Therapie mit TNF-Inhibitoren verhalten und ob eine Assoziation mit dem klinischen Therapieansprechen vorliegt.

Methoden:

Patient:innen mit r-axSpA der German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC-AS) wurden in diese Studie eingeschlossen. GESPIC-AS ist eine prospektive Kohorte von r-axSpA Patient:innen mit aktiver Erkrankung, die zur Baseline entweder TNF-Inhibitoren naiv oder seit mind. drei Monaten ohne Biologikatherapie waren. Alle Patient:innen begannen nach Studieneinschluss eine TNF-Inhibitoren Therapie. Als Kontrollen wurden Patient:innen mit chronischen Rückenschmerzen (CBP) der OptiRef-Studie (2) gewählt, bei denen eine SpA ausgeschlossen wurde.
Serumlevel von Calprotectin, LBP und Zonulin wurden zu Baseline und Jahr 1 gemessen. Mittels logistischer Regression wurde die Assoziation zwischen Biomarkerserumlevel zu Baseline bzw. deren Differenz zwischen Baseline und Jahr 1 und Krankheitsaktivitätsparametern untersucht.

Ergebnisse:

125 Patient:innen mit r-axSpA wurden mit 63 Kontrollen mit CBP verglichen (**Tabelle 1**). Zu Baseline zeigten Patient:innen mit r-axSpA höhere Werte von LBP und Calprotectin als die Kontrollen (**Bild 1**), auch nach Adjustierung für Geschlecht, Alter und CRP. Nach einem Jahr unter TNF-Inhibitoren Therapie waren die Serumlevel von Calprotectin und LBP signifikant gesunken, wobei die Calprotectin-Level auf dem Niveau der Kontrollen lagen. Die Serumlevel des Zonulins hingegen blieben unverändert.

In multivariablen logistischen Regressionsanalysen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen klinischem Therapieansprechen nach einem Jahr (ASAS major improvement (MI) bzw. clinically important improvement (CII)) und höheren Serumwerten von LBP zur Baseline (**Tabelle 2**), wobei Patient:innen mit ASAS-MI zudem eine geringere Differenz ihrer Serumlevel von Zonulin und Patient:innen mit ASAS-CII eine höhere Differenz der Serumwerte von Calprotectin hatten. Eine geringere Krankheitsaktivität (ASAS Low Disease Activity bzw Inactive Disease (ID)) nach einjähriger TNF-Inhibitoren Therapie zeigte eine Assoziation mit höheren Calprotectin-Serumlevel zur Baseline sowie einer größeren Differenz der Serumlevel von LBP zwischen Baseline und Jahr 1 (für ASAS-ID).

Schlussfolgerung:

Patient:innen mit aktiver r-axSpA zeigten höhere Serumlevel von Calprotectin und LBP als Kontrollen mit CBP. Unter Therapie mit TNF-Inhibitoren fielen die Serumlevel von Calprotectin und LBP, wobei sich eine Assoziation zum klinischen Ansprechen zeigte.

Quellenangaben:

1 Ciccia F, et al. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2017.
2 Proft F, et al. Comparison of an online self-referral tool with a physician-based referral strategy for early recognition of patients with a high probability of axial spa. Semin Arthritis Rheum. 2020.

Offenlegungserklärung:

Diese Studie wurde gefördert im Rahmen des MASCARA (FKZ 01EC1903E) Forschungsverbundes (Bundesministerium für Forschung und Bildung BMBF). Dr. Judith Rademacher ist Teilnehmerin des BIH-Charité Clinician Scientist Program von der Charité - Universitätsmedizin Berlin und dem Berlin Institute of Health.

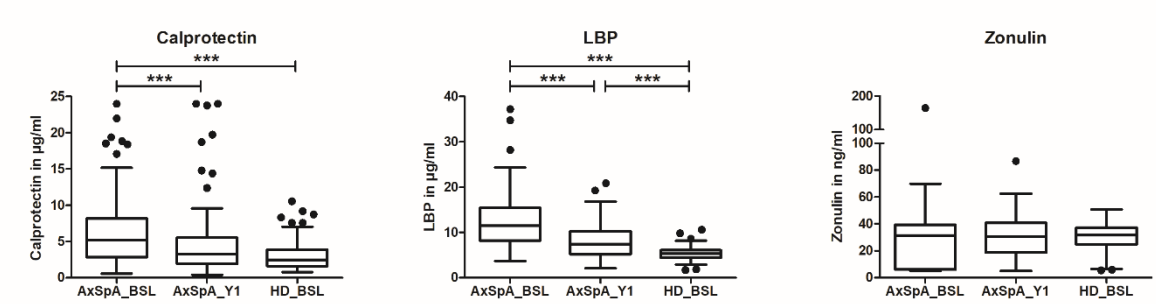


Bild 1. Serumlevel der Biomarker unter TNF-Inhibitor Therapie. Serumlevel von Calprotectin, LBP und Zonulin zu Baseline (BSL) und Jahr 1 (Y1) bei Patient:innen mit r-axSpA (AxSpA) und Kontrollen mit chronischen Rückenschmerzen (HD) zur Baseline (BSL). Paarweise Vergleiche mit Mann Whitney U bzw. Kruskall Wallis Test. *** p<0,001.

Tabelle 1. Charakteristika der Patient:innen und Kontrollen.

	Patient:innen mit r-axSpA(N=125)	**Kontrollen mit CBP (N=63)**
Demographische Angaben		
Alter, Jahre, Mittelwert ± SD	36,0 ± 10,3	38,2 ± 10,4
Männliches Geschlecht, n (%)	83 (66,4)	26 (41,3)
BMI, in kg/m^2, Mittelwert ± SD	25,0 ± 4,2	26,2 ± 5,7
Klinische Charakteristika zur Baseline		
HLA-B27-Positivität, n (%)	111 (88,8)	5 (7,9)
Symptomdauer, Jahre, Mittelwert ± SD	10,6 ± 9,0	N/A
C-reaktives Protein in mg/l, Mittelwert ± SD	12,9 ± 17,0 (N=122)	2,4 ± 1,3
BASDAI (0-10), Mittelwert ± SD	5,5 ± 1,3	N/A
ASDAS-CRP, Mittelwert ± SD	3,4 ± 0,8 (N=122)	N/A
Therapieansprechen bzw. Krankheitsaktivität Jahr 1		
ASAS Major Improvement, n/N (%)	44/100 (44,0)	N/A
ASAS Clinically Important Improvement, n/N (%)	71/100 (71,0)	N/A
ASAS Low Disease Activity, n/N (%)	74/102 (72,5)	N/A
ASAS Inactive Disease, n/N (%)	40/102 (39,2)	N/A

ASAS Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASDAS Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMI Body Mass Index; r-axSpA radiografische axiale Spondyloarthritis; SD Standardabweichung.

Tabelle 2. Logistische Regressionsanalysen von Serumlevel der Biomarker zu Baseline, deren Differenz von Baseline zu Jahr 1 und Therapieansprechen bzw. Krankheitsaktivität nach einjähriger Therapie mit TNF-Inhibitoren.

	ASAS MI OR (CI 95%)		ASAS CII OR (CI 95%)		ASAS LDA OR (CI 95%)		A OR
	univariabel	multivariabel[#]	univariabel	multivariabel[#]	univariabel	multivariabel[#]	univariabel
Zonulin	1,00 (0,99; 1,02)	1,01 (0,99; 1,03)	1,00 (0,98; 1,02)	1,00 (0,98; 1,03)	1,01 (0,98; 1,03)	1,03 (0,99; 1,06)	0,99 (0,97; 1,01)
Differenz Zonulin BSL-Jahr1	0,99 (0,97; 1,01)	**0,96 (0,93; 0,997)**	1,00 (0,98; 1,02)	0,98 (0,95; 1,02)	1,00 (0,98; 1,02)	0,99 (0,95; 1,02)	0,99 (0,97; 1,01)
LBP	**1,22 (1,11; 1,35)**	**1,19 (1,07; 1,32)**	**1,24 (1,09; 1,41)**	**1,23 (1,07; 1,42)**	1,08 (0,98; 1,18)	1,06 (0,96; 1,18)	1,04 (0,97; 1,12)
Differenz LBP BSL-Jahr1	**1,22 (1,10; 1,36)**	1,15 (0,97; 1,35)	**1,20 (1,07; 1,36)**	1,05 (0,88; 1,25)	**1,13 (1,02; 1,26)**	1,1 (0,94; 1,29)	**1,12 (1,03; 1,22)**
Calprotectin	1,10 (1,00; 1,22)	1,1 (0,98; 1,24)	1,13 (0,99; 1,29)	**1,21 (1,01; 1,44)**	**1,17 (1,01; 1,35)**	**1,25 (1,03; 1,53)**	1,07 (0,97; 1,18)
Differenz Calprotectin BSL-Jahr1	1,04 (0,96; 1,12)	0,99 (0,89; 1,1)	1,07 (0,98; 1,17)	1,02 (0,91; 1,16)	**1,12 (1,02; 1,23)**	1,07 (0,94; 1,21)	**1,10 (1,01; 1,20)**

ASAS Assessment of Spondyloarthritis International Society; BSL baseline; CI 95% Konfidenzintervall; CII clinically important improvement; ID inactive disease; LBP lipopolysaccharide binding protein; LDA low disease activity; MI major improvement; OR Odds Ratio.

#Multivariable Modelle wurden adjustiert für männliches Geschlecht, Alter, HLA-B27 Positivität, Symptomdauer, Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und Body Mass Index (BMI), sowie den Serumlevels zur Baseline (für die Modelle mit Differenz der Biomarkerlevel). Signifikante Ergebnisse sind hinterlegt und in fetter Schrift dargestellt.

SpA.15

Efficacy and Improvement in Patient-Reported Outcomes at Weeks 16 and 52 in Ixekizumab-Treated Biological Naïve Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis Achieving Clinically Important Pain at Night Reduction at Week 16: Results from COAST-V trial

Sofia Ramiro[1], Cédric Lukas[2], Michael Nissen[3], Yves Schymura[4], Khai Jing Ng[4], Andrew Bradley[4], Gabriel Doridot[4], Soyi Liu-Leage[4], Antoni Chan[5], Cheng-Chung Wei[6], Steffen Eppendorfer[7]

[1]Leiden University Medical Centre (LUMC), Leiden, Niederlande
[2]University Hospital Centre Montpellier, University of Montpellier, Montpellier, France
[3]Geneva University Hospital, Geneva , Schweiz
[4]Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indianapolis, United States
[5]Royal Berkshire Hospital,, Reading, Vereinigtes Königreich
[6]Chung Shan Medical University Hospital, Taichung , Taiwan
[7]Lilly Deutschland Gmbh, Bad Homburg , Deutschland

Einleitung:

To assess spinal pain at night (SP-N) improvement in patients up to week (W) 52 and to determine the association of SP-N improvement in patients treated with ixekizumab (IXE) with other patient-reported outcomes (PROs) at W16 and with reaching ASDAS LDA at W52.

Methoden:

The Phase III COAST-V (NCT02696785) trial investigated the efficacy of IXE in 341 patients with r-axSpA and were biological disease-modifying anti-rheumatic drug (bDMARD)-naïve. Patients were randomised to IXE every 2W (IXEQ2W), IXE every 4W (IXEQ4W), adalimumab (ADA) or placebo (PBO) up to W16. Only approved dose IXEQ4W data are presented here. SP-N was measured at each visit using a numeric rating scale (NRS) (0-10). A clinically relevant improvement in SP-N was defined as >2 point improvement from baseline. Differences in baseline variables between those achieving versus not achieving >2 improvement in SP-N were tested using Fisher's exact test (binary variables) and analysis of variance (ANOVA; continuous variables).

Ergebnisse:

A greater proportion of patients achieved >2 improvement in SP-N with IXE treatment compared to PBO at W16 (63.0% vs. 32.2%, p <0.001) and improvement was sustained up to W52. Of the 81 patients originally randomised to IXE, those achieving >2 improvement in SP-N (63%) at W16 were younger, more frequently positive for HLA-B27 and had higher disease activity at baseline compared to those that did not achieve >2 improvement. Achieving >2 improvement in SP-N was associated

with improvement in PROs including BASFI, Fatigue Severity, JSEQ and SF-36 PCS at W16 and with achieving ASDAS<2.1 at W52 compared to those not achieving >2 improvement in SP-N.

Schlussfolgerung:

IXE improved SP-N for patients with r-axSpA not previously treated with bDMARDs. Improvements in SP-N were associated with improvements in disease activity, function, fatigue, and quality of life.

Quellenangaben:

1 Previously presented at the European Alliance of Associations for Rheumatology - EULAR 2022.

Offenlegungserklärung:

Disclosures and conflicts of interest: S. Ramiro has served as a speaker and/or consultant for: AbbVie, Eli Lilly and Company, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Sanofi, and UCB Pharma; and has received grant and/or research support from: AbbVie, Galapagos NV, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma; **C. Lukas** has served as a speaker and/or consultant for: AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Chugai Pharmaceutical, Eli Lilly and Company, Galapagos NV, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, and Roche; and has received grant and/or research support from: Eli Lilly and Company, Novartis, Pfizer, and Roche; **M. J. Nissen** has served as a speaker and/or consultant for: AbbVie, Celgene, Eli Lilly and Company, Janssen, Novartis, and Pfizer; **Y. Schymura, K. Ng, G. Doridot,** and **S. Liu-Leage** are shareholders and employees of: Eli Lilly and Company; **A. Bradley** was an employee of: Eli Lilly and Company at the time of the study; **A. Chan** has served as a speaker and/or consultant for: AbbVie, Amgen, Biogen, Celgene, Eli Lilly and Company, Janssen, Novartis, and UCB Pharma; **J. C.-C. Wei** has received consulting fees and/or grant and/or research support from: AbbVie, Bristol Myers Squibb, Celgene, Chugai Pharmaceutical, Eisai, Eli Lilly and Company, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, TSH Biopharm, and UCB Pharma.

Funding statement:

Funded by Eli Lilly and Company.

SpA.16

Interpretation of disease-specific questionnaires on disease activity, functional capacity and quality of life in daily practice in axial spondyloarthritis

Styliani Tsiami[1 2], Kalliopi Klavdianou[3], Imke Redeker[1 2], Yaren Elif Oezdemir[1 2], Philipp Sewerin[1 2], David Kiefer[1 2], Ioana Andreica[1 2], Uta Kiltz[1 2], Xenofon Baraliakos[1 2]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Herne, Deutschland
[2]Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland
[3]'Asklepieion' General Hospital, Voula, Athens, Greece

Einleitung:

In axial spondyloarthritis (axSpA), assessment of disease activity and physical function in clinical studies relies on patient-reported outcomes (PRO) such as patient's global, BASDAI, ASDAS and BASFI. However, it still remains unclear how response criteria adequately reflects the patients' opinion on disease status in daily practice. To investigate whether the results of PROs used in clinical studies with axSpA are indeed related to patient's opinion on disease status as reported in daily clinical routine.

Methoden:

Data were retrieved from the very first and from the last five visits within a timeframe of 5 years. Patient´s clinical characteristics, physician's global assessment and PROs (ASDAS, BASDAI, BASFI) were assessed at each visit. Status and change of all assessed information during follow-up were compared with patient´s opinion on symptoms related to axSpA, categorized into absent, mild, severe or very severe.

Ergebnisse:

3.120 visits with median follow-up (IQR) 4.7 (4.3) years from 557 axSpA patients were analyzed. Absent/mild symptoms were stated in 98.7% and 90.9% of visits with inactive or low ASDAS disease status, while in 67.9% and 39.3% of visits showing association to high or very high ASDAS disease activity status, respectively (Fig.). In comparison, BASDAI was found in 90.8% of visits with absent/mild symptoms, while BASDAI≥4 showed severe symptoms in 48.1% of visits (Fig.). Achievement of ASAS40 was associated with 92.4% visits reporting absent/mild symptoms, while this was the case in 76.4% visits despite not reaching ASAS40. Similar data were observed for ASAS20. Severe symptoms were reported in 0.6% patients achieving vs. 30.1% patients not achieving ASAS partial remission (PR). BASFI correlated with patients' opinion regarding symptoms at each visit.

Schlussfolgerung:

Low disease activity as assessed by ASDAS or BASDAI were associated with mild symptoms in the majority of visits over a period of up to 5 years. Interestingly, a large proportion of visits showed low disease activity even when not achieving ASAS20 or ASAS40 responses or ASAS-PR.

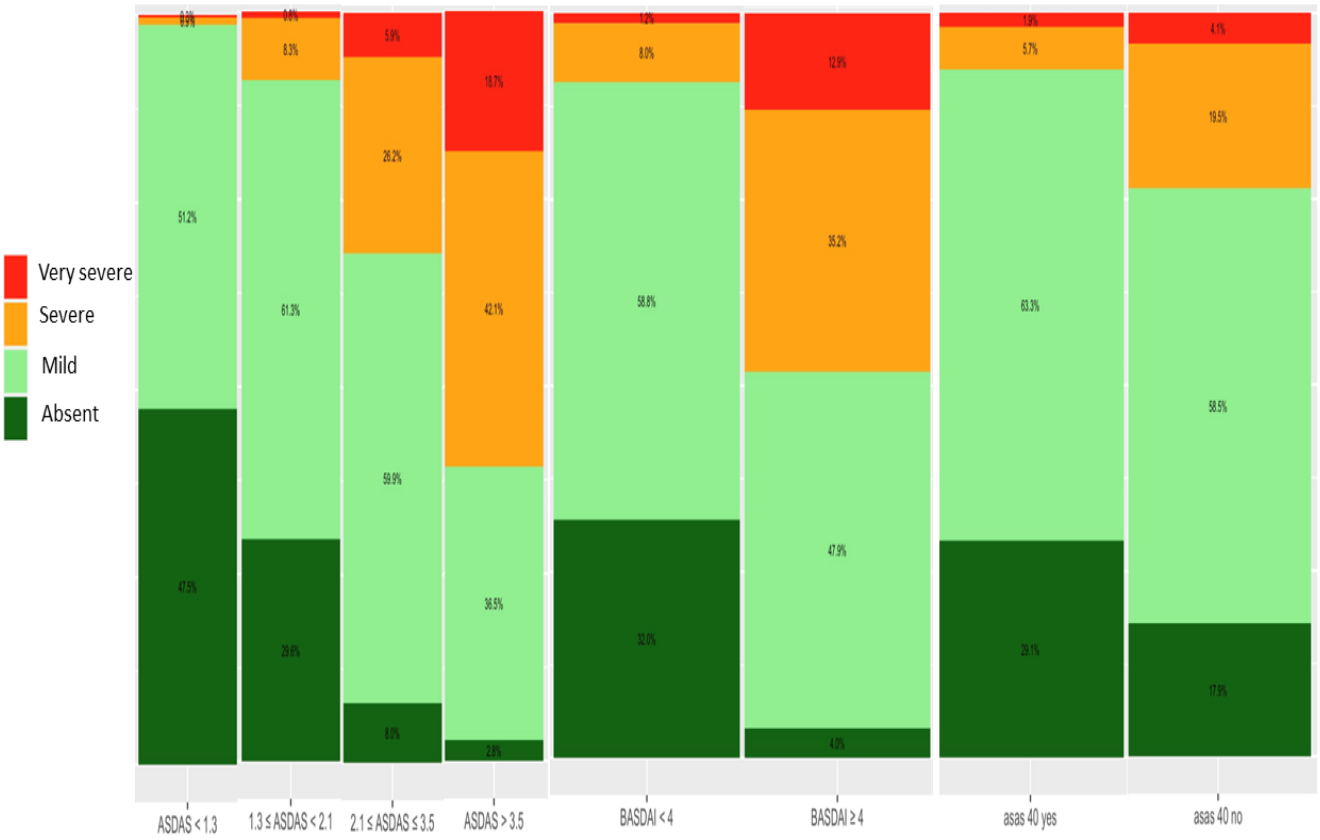


Figure: Percentages of visits with patients' subjective assessment of their symptoms sorted by disease activity

SpA.17

Effect of Secukinumab Versus Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis: A Randomised Phase IIIb Study

Xenofon Baraliakos[1 2], Mikkel Østergaard[3], Denis Poddubnyy[4], Désirée Van der Heijde[5], Atul Deodhar[6], Pedro Machado[7], Victoria Navarro-Compán[8], Kay-Geert Hermann[9], Mitsumasa Kishimoto[10], Eun Young Lee[11], Lianne S. Gensler[12], Uta Kiltz[1 2], Marco Eigenmann[13], Patricia Pertel[13], Aimee Readie[14], Hanno Richards[13], Brian Porter[14], Juergen Braun[1 2]

[1]Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland
[2]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Rheumatology, Herne, Deutschland
[3]Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Center for Rheumatology and Spine Diseases, Center of Head and Orthopedics, Glostrup, Denmark
[4]Charité - Universitätsmedizin Berlin and German Rheumatism Research Centre, Rheumatology, Berlin, Deutschland
[5]Leiden University Medical Cente, Rheumatology, Leiden, Niederlande
[6]Oregon Health & Science University, Division of Arthritis and Rheumatic Diseases, Portland, United States
[7]University College London, Centre for Rheumatology & Department of Neuromuscular Diseases, London, Vereinigtes Königreich
[8]University Hospital La Paz, Rheumatology, Madrid, Spain
[9]University Hospital Charité - Campus Mitte, Radiology, Berlin, Deutschland
[10]Kyorin University School of Medicine, Nephrology and Rheumatology, Tokyo, Japan
[11]Seoul National University College of Medicine, Rheumatology, Seoul, Korea, Rep. of South
[12]University of California, Rheumatoloty, San Francisco, United States
[13]Novartis Pharma AG, Immunology, Basel, Schweiz
[14]Novartis Pharmaceuticals Corporation, Immunology, East Hanover Township, United States

---

Einleitung:

Limited data exist on the effect of biologics in slowing radiographic progression in patients (pts) with radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA). Two-year data from MEASURE 1 showed low radiographic progression with secukinumab (SEC).[1]
The aim of this study is to compare the effect of SEC vs adalimumab biosimilar (SDZ-ADL) on spinal radiographic progression from SURPASS,[2,3] the first head-to-head study in r-axSpA.

Methoden:

In this phase IIIb study, bio-naïve pts with active r-axSpA with a BASDAI ≥4, spinal pain score ≥4 (range 0–10), total back pain score ≥40 mm (range 0–100 mm), and with hs-CRP

≥5 mg/L or ≥1 syndesmophyte(s) on spinal radiograph were randomised (1:1:1) to SEC (150/300 mg; dose-blinded) or SDZ-ADL (40 mg; open label). Radiographs and MRIs were reviewed by 3 independent central readers (no adjudication performed) blinded to treatment and chronology of images. Primary endpoint was the proportion of pts with no radiographic progression (change from baseline [CFB] in modified Stoke AS Spinal Score [mSASSS] ≤0.5) on SEC vs SDZ-ADL at week (wk) 104 (superiority testing). Secondary endpoints included CFB-mSASSS at wk 104, proportion of pts with ≥1 syndesmophyte(s) at baseline (BSL) with no new syndesmophytes(s) at wk 104, CFB-MRI Berlin sacroiliac joint (SIJ) inflammation score, CFB-AS Spine MRI-activity (ASspiMRI-a) Berlin modification score, and safety.

Ergebnisse:

Overall, 859 pts received SEC 150 mg (n=287), 300 mg (n=286), or SDZ-ADL (n=286). With 78.5% male, mean age 42.1 years, mSASSS 16.6, BASDAI 7.1, hsCRP 20.4 mg/L, and 73% with ≥1 syndesmophyte(s), this population had high risk of radiographic progression. At wk 104, cumulative distribution of CFB-mSASSS was similar across arms (**Figure 1**). Proportion of pts with no radiographic progression was 66.1%, 66.9%, and 65.6% (*P*=ns, both SEC doses) while mean CFB-mSASSS was 0.54, 0.55, and 0.72 with SEC 150 mg, 300 mg, and SDZ-ADL. Overall, 56.9%, 53.8%, and 53.3% of pts in SEC 150 mg, 300 mg, and SDZ-ADL arms, with a BSL ≥1 syndesmophyte(s) did not develop new syndesmophyte(s) by wk 104 (**Table 1**). In the MRI sub-set (N=418), mean SIJ scores at BSL and wk 16 were 2.54 and 0.98 (SEC 150 mg), 1.96 and 0.92 (SEC 300 mg), and 1.59 and 0.38 (SDZ-ADL); corresponding spine scores were 3.50 and 1.79, 2.56 and 1.25, and 3.00 and 0.71.

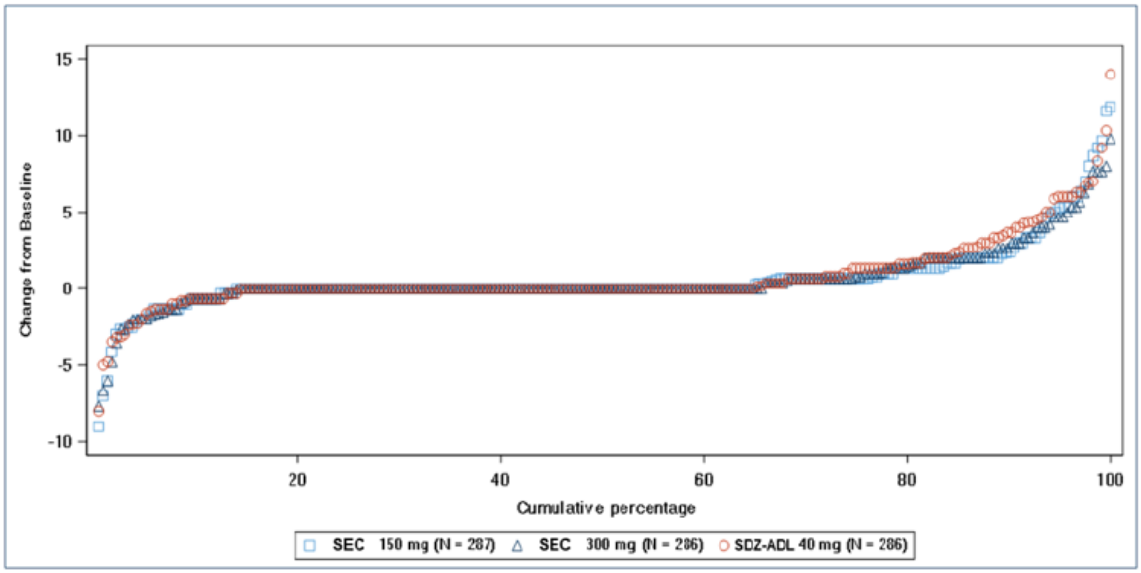
Schlussfolgerung:

Spinal radiographic progression over 2 years was low with no significant difference between SEC and SDZ-ADL arms. No new safety signals were identified.

Quellenangaben:

1. Braun J et al. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1070-77
2. Baraliakos X et al. *Clin Drug Investig.* 2020;40(3):269-78
3. Baraliakos X et al. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74 (suppl 9)

Figure 1. Probability plot of change from BSL in mSASSS at wk 104



mSASSS, modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; SDZ-ADL, adalimumab biosimilar; SEC, secukinumab

Table 1. Radiographic assessments at wk 104

	Treatment group	n	No progression rate (%)	Estimated mean (95% CI)	Marginal difference (95% CI)†	Nominal *P*-value
No radiographic progression*	SEC 150 mg	283	66.1	66.63 (60.73, 72.54)	1.51 (−6.63, 9.64)	0.716
	SEC 300 mg	280	66.9	66.80 (60.45, 73.14)	1.67 (−6.61, 9.95)	0.693
	SDZ-ADL 40 mg	283	65.6	65.13 (58.77, 71.49)	-	-
	Treatment group	n	Within treatment		Treatment contrast in LS mean†	
			LS mean (SE)		LS mean (SE)	95% CI
Change from BSL in mSASSS#	SEC 150 mg	283	0.54 (0.18)		−0.18 (0.24)	−0.65, 0.29
	SEC 300 mg	280	0.55 (0.18)		−0.16 (0.24)	−0.64, 0.32
	SDZ-ADL 40 mg	283	0.72 (0.18)		-	-
	Treatment group	n (%)‡	Pts with no new syndesmophyte(s) (%)		Estimated mean (95% CI)	Marginal difference (95% CI)†
No new syndesmophyte	SEC 150 mg	211 (73.5)	56.9		57.22 (50.16, 64.28)	4.32 (−5.62, 14.27)
	SEC 300 mg	204 (71.3)	53.8		53.98 (46.19, 61.78)	1.09 (−9.13, 11.31)
	SDZ-ADL 40 mg	212 (74.1)	53.3		52.89 (45.54, 60.24)	-

SEC 150 mg, N=287; SEC 300 mg, N=286; SDZ-ADL 40 mg, N=286
*Estimated mean, marginal difference, 95% CI, and p-value are from logistic regression model with treatment as a factor and BSL mSASSS score/count of vertebral corners with syndesmophyte as covariate using marginal standardisation method
#LS Mean and 95% CI are from ANCOVA model with treatment as a factor and BSL mSASSS score as covariate
†Comparison vs SDZ-ADL 40 mg
‡pts with syndesmophyte(s) at BSL

Offenlegungserklärung:

Xenofon Baraliakos Speakers bureau: AbbVie, BMS, Celgene, Chugai,
Merck, Novartis, Pfizer, UCB, Grant/research support from: AbbVie, BMS, Celgene, Chugai, Merck, Novartis, Pfizer, UCB, Consultant for: AbbVie, BMS, Celgene, Chugai, Galapagos, Merck, Novartis, Pfizer, UCB, Mikkel Østergaard Speakers bureau: Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Contocor, Eli-Lilly, Hospira, Janssen, Merck, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk, Orion, Pfizer, Regeneron, Roche, Schering-
Plough, Takeda, UCB and Wyeth, Consultant of: Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Contocor, Eli-Lilly, Hospira, Janssen, Merck, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk, Orion, Pfizer, Regeneron, Roche, Schering-
Plough, Takeda, UCB and Wyeth, Grant/research support from: Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Contocor, Eli-Lilly, Hospira, Janssen, Merck, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk, Orion, Pfizer, Regeneron, Roche, Schering-
Plough, Takeda, UCB and Wyeth, Denis Poddubnyy Speakers bureau: AbbVie, BMS, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, UCB, Consultant of: AbbVie, Biocad, BMS, Eli Lilly, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer, Samsung Bioepis, UCB, Grant/research support from: AbbVie, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Désirée van der Heijde Consultant of: Personal fees from Novartis, AbbVie, Bayer, BMS, Cyxone, Eisai, Galapagos, Gilead, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lilly, Pfizer, UCB Pharma, and Director of Imaging Rheumatology bv , Atul Deodhar Speakers bureau: AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, and UCB, Consultant of: AbbVie, Amgen, Aurinia, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, GSK, Janssen, Moonlake, Novartis, Pfizer, and UCB, Grant/research support from: AbbVie, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, GSK, Janssen, Novartis, Pfizer, and UCB, Pedro Machado Speakers bureau: Abbvie, BMS, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, MSD, Novartis, Orphazyme, Pfizer, Roche and UCB , Consultant of: Abbvie, BMS, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, MSD, Novartis, Orphazyme, Pfizer, Roche and UCB , Victoria Navarro-Compán Speakers bureau: Abbvie, BMS, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, Moonlake, MSD, Novartis, Pfizer, Roche and UCB, Consultant of: Abbvie, BMS, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, Moonlake, MSD, Novartis, Pfizer, Roche and UCB, Kay-Geert Hermann Consultant of: AbbVie, lecture fees from MSD, Novartis, Pfizer. Co-founder of BerlinFlame GmbH, Mitsumasa Kishimoto Consultant of: AbbVie, Amgen, Asahi-Kasei Pharma, Astellas, Ayumi Pharma, BMS, Celgene, Chugai, Daiichi-Sankyo, Eisai, Eli Lilly, Gilead, Janssen, Kyowa Kirin, Novartis, Ono Pharma, Pfizer, Tanabe-Mitsubishi, and UCB Pharma (consulting fees and/or honoraria), Eun Young Lee Consultant of: Immonoforge and IMbiologics, Lianne S. Gensler Consultant of: Gilead, Eli Lilly, Janssen, MoonLake, Novartis, Pfizer and UCB, Grant/research support from: Novartis, UCB, and Pfizer, Uta Kiltz Consultant of: AbbVie, Biocad, Biogen, Chugai, Eli Lilly, Fresenius, Grünenthal, GSK, Hexal, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche and UCB, Grant/research support from: AbbVie, Biocad, Biogen, Chugai, Eli Lilly, Fresenius, GSK, Grünenthal, Hexal, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche and UCB, Marco Eigenmann Shareholder of: Novartis, Employee of: Novartis, Patricia Pertel Shareholder of: Novartis, Employee of: Novartis, Aimee Readie Shareholder of: Novartis, Employee of: Novartis, Hanno Richards Shareholder of: Novartis, Employee of: Novartis, Brian Porter Shareholder of: Novartis, Employee of: Novartis, Juergen Braun Consultant of: Personal fees from: Abbvie, Amgen, Boehringer, Celltrion, MSD, Novartis, UCB, and Eli Lilly

SpA.18

Effect of Secukinumab Versus Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients With Radiographic Axial Spondyloarthritis: Subgroup Analyses by Baseline Syndesmophytes and C-reactive Protein Status

Xenofon Baraliakos[1,2], Désirée Van der Heijde[3], Pedro Machado[4], Victoria Navarro-Compán[5], Lianne S. Gensler[6], Patricia Pertel[7], Erhard Quebe-Fehling[7], Aimee Readie[8], Hanno Richards[7], Denis Poddubnyy[9]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland
[2]Bochum Ruhr-Universität, Bochum, Deutschland
[3]Leiden University Medical Center, Leiden, Niederlande
[4]University College London, Centre for Rheumatology & Department of Neuromuscular Diseases, London, Vereinigtes Königreich
[5]University Hospital La Paz, Madrid, Spain
[6]University of California, San Francisco, United States
[7]Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz
[8]Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover Township, United States
[9]Charité - Universitätsmedizin Berlin and German Rheumatism Research Centre, Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

SURPASS, a phase IIIb randomised controlled study in patients (pts) with radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA), found low spinal radiographic progression over 2 years with no significant difference between the secukinumab (SEC) and adalimumab biosimilar (SDZADL) arms.[1,2] Baseline (BSL) radiographic damage (presence of syndesmophytes) and elevated C-reactive protein (CRP) levels have been identified as predictors of radiographic progression in r-axSpA.[3] The aim of this study is to evaluate the effect of SEC and SDZ-ADL on spinal radiographic progression in subgroups of pts based on the presence of syndesmophytes and elevated high-sensitivity CRP (hsCRP) levels at BSL, from the SURPASS study.

Methoden:

Biologic-naïve pts with active r-axSpA and with hsCRP ≥5 mg/L and/or ≥1 syndesmophyte(s) on spinal radiographs were randomised (1:1:1) to SEC (150 or 300 mg; dose-blinded) or SDZ-ADL (40 mg; open label). Pts were categorised into the following subgroups at BSL: hsCRP ≥5 mg/L (CRP+), hsCRP <5 mg/L (CRP−), presence of syndesmophyte(s) (Synd+), absence of syndesmophyte(s) (Synd−), and CRP+Synd+. The proportion of pts with no radiographic progression (change from baseline in modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score [mSASSS] ≤0.5), mean change from BSL in mSASSS, and proportion of pts with no new syndesmophytes(s) in each subgroup at week 104 (all as observed) are reported.

Ergebnisse:

Of the 859 pts, 653 (76%) were CRP+, 627 (73%) were Synd+, and 466 (54%) were CRP+Synd+ at BSL. Demographic and BSL disease characteristics were largely balanced across subgroups and treatment arms, except for the Synd− group in which mean age, proportion of male pts, and mean time since diagnosis were lower than in other subgroups (**Table 1**).
All radiographic outcomes at week 104 were similar across treatment arms; however, differences were observed between subgroups irrespective of the treatment arm. The Synd− subgroup followed by the CRP− subgroup showed the least progression in all radiographic outcomes (as indicated by the higher proportion of pts with no radiographic progression and no new syndesmophytes, and lower mean change from BSL in mSASSS), across treatment arms (**Figure 1**). The CRP+Synd+ subgroup followed by the Synd+ subgroup and the CRP+ subgroup had higher radiographic progression compared with the Synd− and CRP− subgroups (**Figure 1**).

Schlussfolgerung:

Spinal radiographic progression over 2 years was low with no notable difference between SEC and SDZ-ADL arms regardless of the presence or absence of specific predictive factors for progression (syndesmophytes/elevated CRP). Expectedly, pts from subgroups without predictive factors (especially Synd−, followed by CRP−) had lower rates of radiographic progression.

Quellenangaben:

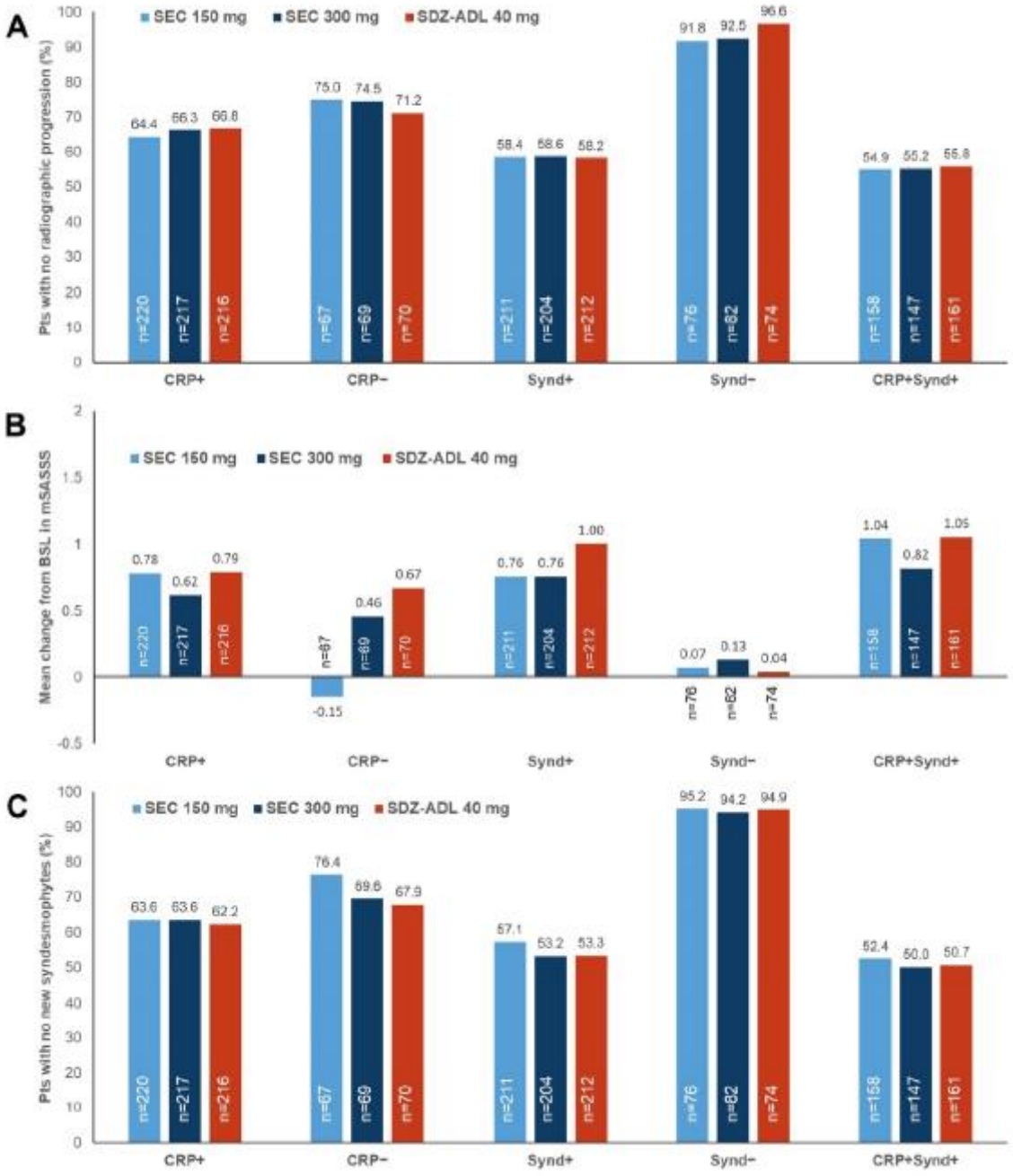
1. Baraliakos X et al. *Clin Drug Investig.* 2020;40(3):269-78
2. Baraliakos X et al. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74 (suppl 9)
3. Poddubnyy D et al. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1388-98

Table 1. Demographic and baseline disease characteristics by subgroup

Characteristics, mean values unless specified otherwise	CRP+ N=653	CRP− N=206	Synd+ N=627	Synd− N=232	CRP+Synd+ N=466
Age (years)	40.7	46.4	45.0	34.2	43.4
Male, %	80.1	73.3	82.1	68.5	84.3
BMI (kg/m²)	27.3	27.2	27.6	26.4	27.6
Time since diagnosis of r-axSpA (years)	6.3	8.0	7.6	4.3	7.2
mSASSS	16.2	17.8	22.5	0.1	22.5
Number of syndesmophytes	6.8	7.6	9.6	0	9.5
BASDAI	7.2	6.9	7.1	7.2	7.2
hsCRP (mg/L)	26.1	2.6	19.9	22.0	25.8
HLA-B27 positive, %	82.4	77.7	81.2	81.5	82.0

BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMI, body mass index; HLA-B27, human leukocyte antigen B27; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; mSASSS, modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; r-axSpA, radiographic axial spondyloarthritis

Figure 1. Radiographic outcomes at week 104 by subgroup: A) Pts with no radiographic progression (change in mSASSS ≤0.5), B) Mean change from BSL in mSASSS, C) Pts with no new syndesmophytes



BSL, baseline; mSASSS, modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; Pts, patients; SDZ-ADL, adalimumab biosimilar; SEC, secukinumab

A patient was considered to have a syndesmophyte if at least one reader assessed mSASSS score of ≥2 for any individual vertebral corner

Offenlegungserklärung:

Xenofon Baraliakos Speakers bureau: AbbVie, BMS, Celgene, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer, UCB, Consultant of: AbbVie, BMS, Celgene, Chugai, Galapagos, MSD, Novartis, Pfizer, UCB, Grant/research support from: AbbVie, BMS, Celgene, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer, UCB, Désirée van der Heijde Consultant of: Personal fees from Novartis, AbbVie, Bayer, BMS, Cyxone, Eisai, Galapagos, Gilead, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lilly, Pfizer, UCB Pharma, Pedro Machado Speakers bureau: Abbvie, BMS, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, MSD, Novartis, Orphazyme, Pfizer, Roche and UCB , Consultant of: Abbvie, BMS, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, MSD, Novartis, Orphazyme, Pfizer, Roche and UCB , Victoria Navarro-Compán Speakers bureau: Abbvie, BMS, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, MoonLake, MSD, Novartis, Pfizer, Roche and UCB, Consultant of: Abbvie, BMS, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, MoonLake, MSD, Novartis, Pfizer, Roche and UCB, Grant/research support from: AbbVie, Novartis, Lianne S. Gensler Consultant of: AbbVie, Acelyrin, Gilead, Eli Lilly, Fresenius Kabi, Janssen, MoonLake, Novartis, Pfizer and UCB, Grant/research support from: Novartis, UCB, Patricia Pertel Shareholder of: Novartis, Employee of: Novartis, Erhard Quebe-Fehling Shareholder of: Novartis, Employee of: Novartis, Aimee Readie Shareholder of: Novartis, Employee of: Novartis, Hanno Richards Shareholder of: Novartis, Employee of: Novartis, Denis Poddubnyy Speakers bureau: AbbVie, BMS, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, UCB, Consultant of: AbbVie, Biocad, BMS, Eli Lilly, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer, Samsung Bioepis, UCB, Grant/research support from: AbbVie, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer

SpA.19

Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Biologic DMARD Therapy: One-Year Results from a Phase 3 Study

Xenofon Baraliakos[1], Désirée van der Heijde[2], Joachim Sieper[3], Robert D. Inman[4], Hideto Kameda[5], Yihan Li[6], Xianwei Bu[6], Anna Shmagel[6], Peter Wung[6], In-Ho Song[6], Atul Deodhar[7]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-University Bochum, Herne, Deutschland
[2]Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Niederlande
[3]Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
[4]Schroeder Arthritis Institute, University Health Network, and University of Toronto, Toronto, ON, Canada
[5]Internal Medicine, Toho University, Tokyo, Japan
[6]Immunology, AbbVie Inc., North Chicago, IL, United States
[7]Division of Arthritis & Rheumatic Diseases, Oregon Health & Science University, Portland, OR, United States

---

Einleitung:

In the SELECT-AXIS 1 and 2 program the JAK-inhibitor upadacitinib (UPA) was effective and well tolerated in AS-patients with inadequate response or intolerance to bDMARD .[1,2]
To assess the 1-year efficacy and safety of UPA 15 mg once daily in AS- bDMARD-IR patients in SELECT-AXIS 2.

Methoden:

In the SELECT-AXIS 2 study AS- and bDMARD-IR patients who completed the 14-wk placebo-controlled period received open-label UPA 15 mg QD for up to 90 wks[1]. Efficacy of UPA over 52 weeks in pts who received continuous UPA, and in those who switched from PBO to UPA at wk 14 was assessed. Efficacy endpoints included response rates in ASAS40, ASAS PR, ASDAS-CRP, ADAS-LDA (ASDAS <2.1), ASDAS ID (ASDAS <1.3). As-observed (AO) and non-responder imputation analyses are presented. Safety was assessed in all pts who received ≥1 dose of UPA. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) and TEAEs of special interest are presented as events/100 pt-years [E/100 PY].

Ergebnisse:

420 patients were randomized and received study drug (PBO to UPA: n=209; continuous UPA: n=211). Response rates maintained from wk 14 to wk 52 in the continuous UPA group and were similar in the PBO to UPA group at wk 52. NRI response rates at wk 52 for the PBO to UPA and

continuous UPA groups, respectively, were: ASAS40 (64.6%, 65.9%), ASAS PR (29.2%, 30.3%), ASDAS LDA (55.3%, 56.9%), and ASDAS ID (25.2%, 26.0%) (**Figure**). Safety was assessed in 414 pts (534.4 PY of exposure) who received ≥1 dose of UPA (**Table**). Rates of serious TEAEs and TEAEs leading to study drug discontinuation were 9.9 and 3.0 E/100 PY, respectively, and AE rates of special interest.

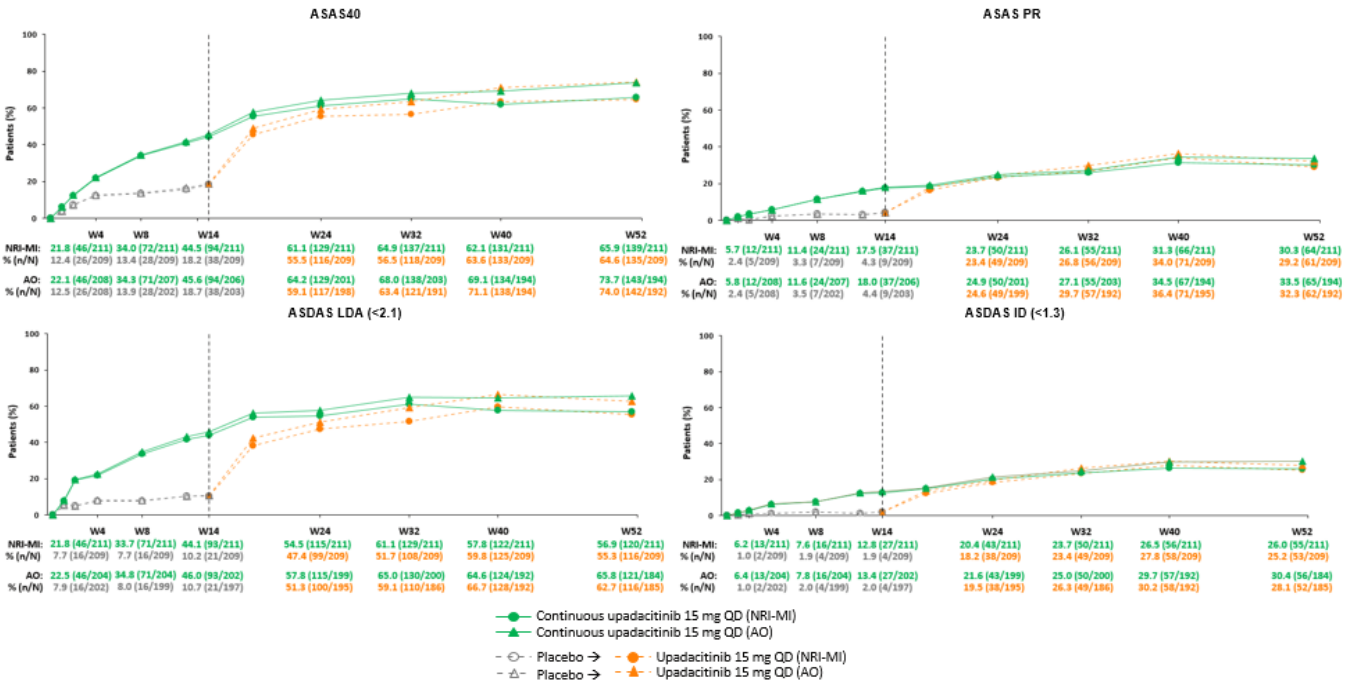
Schlussfolgerung:

UPA 15 mg demonstrated sustained efficacy up to wk 52 in AS- bDMARD-IR patients. Similar efficacy was observed at wk 52 in pts with continuous UPA exposure and those who switched from PBO to UPA. UPA 15 mg was generally well tolerated with no new safety signals identified.

Quellenangaben:

1. van der Heijde D, et al. Lancet 2019;394:2108–2117.
2. van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis 2022;81:1515–1523.

Figure. Efficacy over 52 weeks (NRI-MI and AO)



Patients initially randomized to receive double-blind PBO switched to open-label UPA at week 14. AO, as observed; ASAS40, Assessment of SpondyloArthritis international Society 40 response; ASDAS, AS Disease Activity Score with C-reactive protein; ID, inactive disease; LDA, low disease activity; NRI-MI, non-responder imputation with multiple imputation; PBO, placebo; PR, partial remission; QD, once daily; UPA, upadacitinib; W, week.

Table. Treatment-emergent adverse events

Exposure-adjusted event rates, (E/100 PY)	Any upadacitinib 15 mg QD (n=414; PY=534.4)
Any AE	877 (164.1)
Serious AE	53 (9.9)
AE leading to discontinuation of study drug	16 (3.0)
Any death[a]	1 (0.2)
Infection	301 (56.3)
Serious infection	24 (4.5)
Herpes zoster	19 (3.6)
Malignancy other than NMSC	1 (0.2)
NMSC	2 (0.4)
Adjudicated MACE	1 (0.2)
Adjudicated VTE	2 (0.4)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0
Renal dysfunction	1 (0.2)
Anemia	11 (2.1)
Lymphopenia	3 (0.6)
Neutropenia	19 (3.6)
Hepatic disorder	47 (8.8)
Uveitis	7 (1.3)
Inflammatory bowel disease	1 (0.2)
Psoriasis	2 (0.4)

[a]One patient died due to polytrauma.

AE, adverse event; E, event; MACE, major adverse cardiovascular event; NMSC, non-melanoma skin cancer; PY, patient-years; QD, once daily; VTE, venous thromboembolic event.

Offenlegungserklärung:

AbbVie and the authors thank the participants, study sites, and investigators who participated in this clinical trial. AbbVie funded this trial and participated in the trial design, research, analysis, data collection, interpretation of data, and the review and approval of the publication. All authors had access to relevant data and participated in the drafting, review, and approval of this publication. No honoraria or payments were made for authorship. Medical writing support was provided by Laura Chalmers, PhD, of 2 the Nth (Cheshire, UK), and was funded by AbbVie.

Xenofon Baraliakos has received consultancy and lecture fees from AbbVie, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, and UCB.
Désirée van der Heijde has received consulting fees from AbbVie, Bayer, Bristol Myers Squibb, Cyxone, Eisai, Galapagos, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, and UCB; and is Director of Imaging Rheumatology.
Joachim Sieper has received grant/research support from AbbVie, Merck, and UCB; has been a consultant for AbbVie, Merck, Novartis, and UCB; and has served on the speakers' bureau for AbbVie, Merck, and Novartis.
Robert D. Inman has received grant/research support from AbbVie, Amgen, Janssen, and Novartis; and has been a consultant for AbbVie, Amgen, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, and Sandoz.
Hideto Kameda has received consulting fees, speaking fees, and/or honoraria from AbbVie, Asahi Kasei, Astellas, Bristol Myers Squibb, Chugai, Eisai, Gilead, Janssen, Lilly, Mitsubishi Tanabe, Novartis, Pfizer, Sanofi, and UCB; and has received research grants from AbbVie, Asahi Kasei, Chugai, Eisai, Mitsubishi Tanabe, and Taisho.
Yihan Li, Xianwei Bu, Anna Shmagel, Peter Wung, and **In-Ho Song** are full-time employees of AbbVie and may own stock or options.
Atul Deodhar has received grant/research support from AbbVie, BMS, Celgene, Janssen, Lilly, MoonLake, Novartis, Pfizer, and UCB; and honoraria or consultation fees from AbbVie, Amgen, Aurinia, BMS, Celgene, Janssen, Lilly, MoonLake, Novartis, Pfizer, and UCB.

SpA.20

Ultraschalldiagnostik als mögliches Tool zur Detektion von Osteoproliferationen bei Psoriasis Arthritis und mögliche Assoziation ausgewählter Autoantikörper mit Osteoproliferationen

Anna Knothe[1], Kay-Geert Hermann[2], Tobias Weise[3], Klaus Frommer[1], Ann-Katrin Inderthal[1], Corinna Heck[1], Mona Arnold[1], Ingo Tarner[1], Walter Hermann[1], Carlos F. Meneses Villalba,[1], Elena Neumann[1], Ulf Müller-Ladner[1], Rebecca Hasseli-Fräbel[1 4]

[1]Justus-Liebig-Universität Gießen, Campus Kerckhoff, Rheumatologie und klinische Immunologie, Bad Nauheim, Deutschland
[2]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Radiologie, Berlin, Deutschland
[3]BioControl Jena GmbH, Jena, Deutschland
[4]Universitätsklinikum Münster - Medizinische Klinik D, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Münster, Deutschland

---

Einleitung:

Die Diagnose einer Psoriasis-Arthritis (PsA) ist aufgrund der unterschiedlichen Manifestationen mit Mon-, Oligo- oder Polyarthritis, Enthesitis und Spondylitis sowie dem fehlenden Nachweis von Autoantikörper erschwert. HLA-B27 ist nur bei etwa ¼ der Patient*innen positiv.
Aufgrund dessen kommt es immer noch zur Verzögerung der Diagnosestellung. Radiographisch lassen sich knöchernen Veränderungen (Knochenneubildungen, Enthesiophyten, Kapselverkalkungen – nachfolgend als NBF zusammengefasst) nachweisen. Im Rahmen dieser Studie wurde untersucht, ob auch mithilfe der ubiquitär und rasch verfügbaren Sonographie die Osteoproliferationen diagnostiziert werden können.
Zusätzlich wurde untersucht ob ausgewählte Antikörper mit einer PsA oder dem vermehrten Auftreten der NBF assoziiert sind. Der schnellere Nachweis von Osteoproliferationen im Rahmen der PsA könnte zu einer frühzeitigeren Diagnosestellung führen.

Methoden:

Es wurden 76 Patient*innen, welche die CASPAR-Kriterien (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) der PsA erfüllen, in die Studie eingeschlossen. Es erfolgten Röntgenbilder der Hände und Füße. Nach Erstellung eines standardisierten Ultraschallprotokolls wurden die Knochenoberflächen der Hände und Füße untersucht. Die Bestimmung erfolgte semiquantitativ (kein Nachweis vs. Nachweis). Die Befunde wurden mit dem Resultat der Röntgenuntersuchung als Goldstandard verglichen und zusätzlich die Inter- und Intrarater-Reabilität der Sonographie untersucht. Serologisch erfolgte mithilfe von ELISA die Bestimmung der Autoantikörper gegen Calpastatin, LL-37, ADAMTSL5 und Gliadin.

Ergebnisse:

Osteoproliferative Veränderungen konnten bei 42 (56%) Patient*innen im Röntgen detektiert werden.
All diese Patient*innen wurden auch mithilfe der Sonographie als positiv detektiert (s. Abb. 1).
Zusätzlich konnten in der Sonographie weitere 30 Patient*innen mit osteoproliferative Veränderungen nachgewiesen werden.
In der multivariablen Analyse war der Nachweis von Antikörper gegen LL-37 mit Osteoproliferationen der Füße im Röntgen assoziiert (OR 0,005, 95% KI 1,6-15,2). Eine Assoziation der Antikörper gegen Gliadin, ADAMTSL5 und Calpastatin zur PsA zu NBF lag nicht vor. Es konnte eine gute Interrater-/Intrarater-Reabilität gezeigt werden.

Schlussfolgerung:

PsA-assoziierte Osteoproliferationen konnten in dieser Studie sowohl radiographisch als auch sonographisch detektiert werden. Im Gegensatz zum Röntgen- ist das Ultraschallgerät ubiquitär in den rheumatologischen Praxen verfügbar. Der Einsatz der Sonographie zur Detektion PsA-assoziierter Osteoproliferationen könnte eine frühere Diagnosestellung der PsA ermöglichen.
Die untersuchten Antikörper können nicht als Screeningtest für die PsA empfohlen werden, jedoch kann LL-37 möglicherweise einen Hinweis auf die Ausbildung von Osteoproliferationen geben.

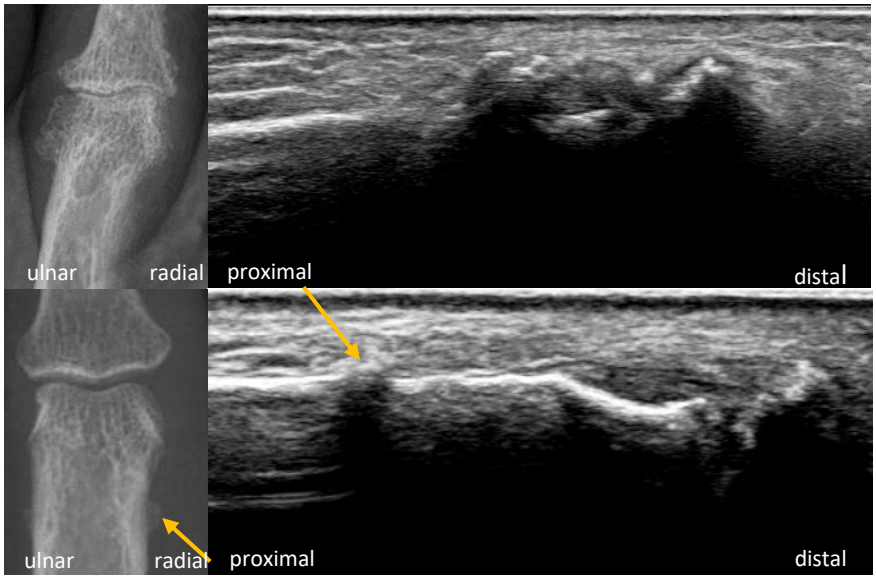


Abbildung1: Vergleich der Röntgen- und Sonographie-Bilder zweier Patient*innen, jeweils des PIP-Gelenks

SpA.21

Identification of a diagnostic model for axial spondyloarthritis in daily clinical practice using a random forest machine learning approach

Imke Redeker[1 2], Styliani Tsiami[1 2], Jan Eicker[1 2], Uta Kiltz[1 2], David Kiefer[1 2], Ioana Andreica[1 2], Philipp Sewerin[1 2], Xenofon Baraliakos[1 2]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland
[2]Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Einleitung:

In axial spondyloarthritis (axSpA), early diagnosis plays a key role in preventing disease progression. However, a validated diagnostic algorithm does not exist, while classification criteria are frequently misused diagnostically.
To identify which decision model is being used for diagnosing patients with axSpA based on evaluations made in daily practice.

Methoden:

Complete clinical data of 399 patients who presented with chronic back pain in a specialized university clinic were retrospectively evaluated. All patients received complete rheumatologic examination. The total dataset was randomly split into training and test datasets at a 7/3 ratio. A model was built to classify patients into axSpA and non-axSpA based on the random forest algorithm, an ensemble machine learning technique which allows computing the importance of each variable in the statistical modelling process. The Mean Decrease Gini measure was used for the variable importance. The overall accuracy, sensitivity, specificity, and the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) in the test dataset were calculated.

Ergebnisse:

In total, 183 patients were diagnosed with axSpA and 216 with non-SpA (Table 1). In the test dataset, the model reached an accuracy of 0.9315, a sensitivity of 0.9634, a specificity of 0.8906, and an AUC of 0.9868 (Fig. 1A). HLA-B27 positivity, erosion on SIJ MRI, and elevated CRP played the most important role in the statistical modelling process followed by awakening at second half of night due to back pain and bone marrow edema and fat metaplasia on SIJ MRI (Fig. 1B).

Schlussfolgerung:

Machine learning-based random forest classifier revealed a high performance in diagnosing patients with chronic back pain with axSpA and excluding patients with non-SpA using clinical, laboratory and imaging characteristics as evaluated in a daily practice scenario of a SpA-specialized clinic. External validation of the model is needed to investigate its clinical utility as a diagnostic decision support tool.

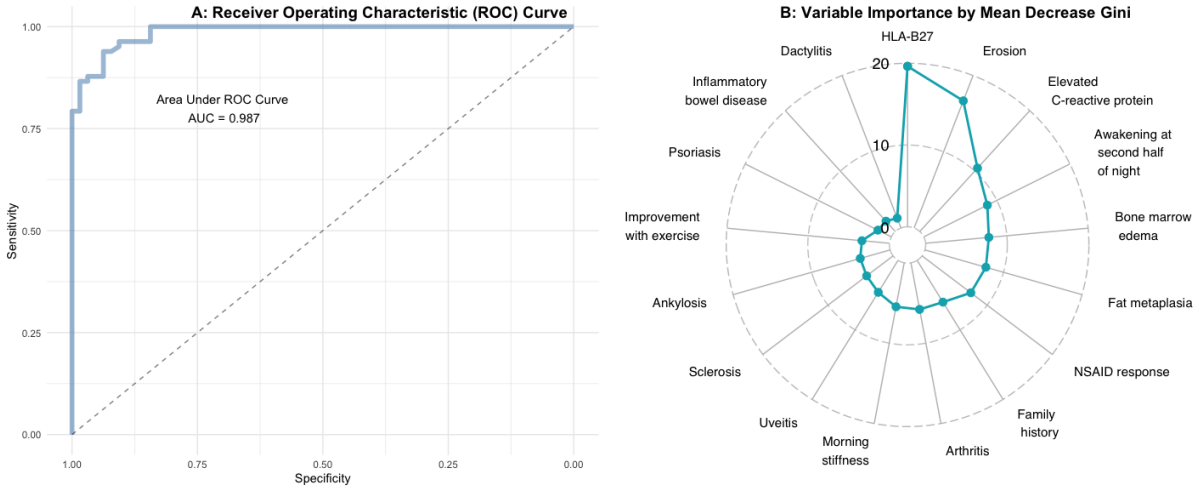
Table 1. Patient characteristics

	no axSpA, N = 216[1]	**axSpA**, N = 183[1]
Male	105 (49%)	111 (61%)
Age	35 (28, 43)	36 (27, 47)
Symptom duration	1.5 (0.5, 5.0)	2.0 (1.0, 5.0)
Insidious onset of back pain	94 (44%)	177 (97%)
Improvement with exercise of back pain	119 (55%)	140 (77%)
Morning stiffness of back pain	61 (28%)	103 (56%)
Awakening at second half of night due to back pain	87 (40%)	24 (13%)
Arthritis	24 (11%)	52 (28%)
Uveitis	4 (1.9%)	33 (18%)
Dactylitis	15 (6.9%)	9 (4.9%)
Psoriasis	18 (8.3%)	21 (11%)
Inflammatory bowel disease	6 (2.8%)	11 (6.0%)
Good NSAID response	100 (46%)	151 (83%)
Elevated CRP	36 (17%)	108 (59%)
HLA-B27 positivity	35 (16%)	125 (68%)
Bone marrow edema on SIJ MRI	76 (35%)	140 (77%)
Erosion on SIJ MRI	4 (1.9%)	88 (48%)
Sclerosis on SIJ MRI	71 (33%)	110 (60%)
Fat metaplasia on SIJ MRI	17 (7.9%)	81 (44%)

	no axSpA, N = 216[1]	**axSpA**, N = 183[1]
Ankylosis on conventional radiograph	1 (0.5%)	28 (15%)
Family history for axSpA	18 (8.3%)	59 (32%)

[1] n (%); Median (IQR). axSpA: axial spondyloarthritis; MRI: magnetic-resonance-imaging; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug; SIJ: sacroiliac-joints

Figure 1



SpA.22

Faktoren im Zusammenhang mit dem Erreichen einer Remission bei Patienten mit früher peripherer Spondyloarthritis: 10-Jahres-Ergebnisse aus der German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC)

Murat Torgutalp[1], Xu Peng[1], Fabian Proft[1], Valeria Rios Rodriguez[1], Judith Rademacher[1 2], Mikhail Protopopov[1], Hildrun Haibel[1], Martin Rudwaleit[3], Joachim Sieper[1], Denis Poddubnyy[1 4]

[1]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie (einschl. Arbeitsbereich Ernährungsmedizin), Berlin , Deutschland
[2]Berlin Institute of Health at Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
[3]Universität Bielefeld, Universitätsklinik für Innere Medizin und Rheumatologie, Klinikum Bielefeld, Bielefeld, Deutschland
[4]Deutsche Rheuma-Forschungszentrum , Abteilung Epidemiologie, Berlin, Deutschland

---

Einleitung

Je nach führender Manifestation wird die Spondyloarthritis (SpA) als axiale (axSpA) oder periphere SpA (pSpA) klassifiziert. Das Hauptziel der Behandlung der SpA, einschließlich der pSpA, ist das Erreichen einer Remission oder einem inaktiven Erkrankungsstatus. Die ASAS-PerSpA-Studie hat gezeigt, dass fast 10% der SpA-Patienten von Rheumatologen als pSpA (im Gegensatz zu anderen SpA-Formen) identifiziert wurden.
In dieser Studie untersuchten wir Faktoren, die mit der Krankheitsaktivität und dem Erreichen einer Remission über einen klinischen Beobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren bei pSpA-Patienten assoziiert sind.

Methoden

Für diese Studie wurden Daten von Patienten verwendet, bei denen im Rahmen von GESPIC eine pSpA von Rheumatologen diagnostiziert wurde (mit vorwiegend peripheren Manifestationen, einer Symptomdauer von bis zu 5 Jahren und nicht als axSpA klassifiziert).
Bei den Studienvisiten wurden klinische Merkmale und Krankheitsaktivität (Fragebögen und Laborbefunde) erfasst, sowie Untersuchungen zur Erkennung von Arthrtis und Enthesitis durchgeführt. Der Zusammenhang zwischen den Parametern und der Krankheitsaktivität/remission [definiert durch Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), AxSpA Disease Activity Score (ASDAS) und die klinische Remission (völlige Abwesenheit von Arthritis oder Enthesitis)] wurde mit Hilfe von Generalized Estimated Equations (GEE) analysiert.

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der 115 pSpA-Patienten (51,3 % männlich) betrug 37,3 ± 12,2 Jahre, und 71 (61,7%) waren HLA-B27-positiv. Die Ausgangswerte für DAPSA und ASDAS waren 13,3 ± 8,1 bzw. 2,4±0,9. Während der Nachbeobachtungszeit erreichten 48 (41,7%), 46 (41,7%) bzw. 94 (81,9%) Patienten mindestens eine DAPSA-Remission (DAPSA < 4), eine ASDAS-inaktive Erkrankung (ASDAS<1,3) bzw. eine klinische Remission. In den univariablen Analysen waren weibliches Geschlecht, höheres Alter, HLA-B27-Negativität, aktuelle und anamnestische Psoriasis, Steroideinnahm, csDMARDs und eine höhere NSAR-Einnahme mit einem höheren DAPSA und einer geringeren Remissionswahrscheinlichkeit assoziiert. Bei ASDAS und klinischer Remission wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet (Tabelle). Multivariable Analysen zeigten, dass Psoriasis in der Anamnese, HLA-B27-Negativität, Steroideinnahme und höhere NSAR-Einnahme mit höheren DAPSA- und ASDAS-Werten assoziiert waren (Fig. A-B), während längere Symptomdauer, Psoriasis in der Anamnese, Steroideinnahme, TNFi, höhere NSAR-Einnahme und höheres CRP mit geringeren Remissionschancen assoziiert waren (Fig-C).

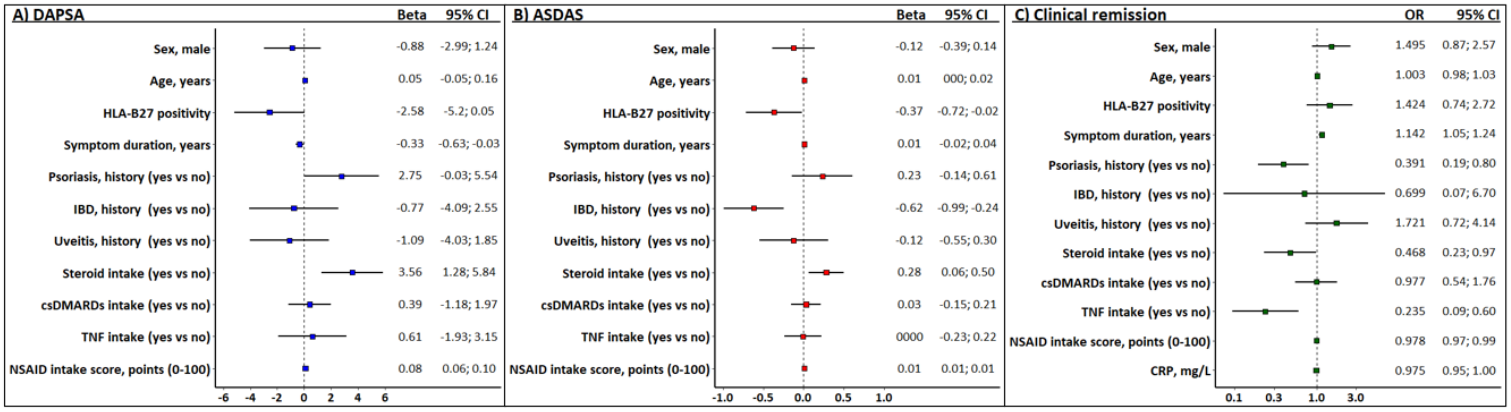
Schlussfolgerung

Psoriasis und ein höheres CRP waren mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer klinischen Remission verbunden, während der Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme wahrscheinlich auf eine hohe Krankheitsaktivität zurückzuführen ist.

Tabelle. Univariable GEE-Analyse des Zusammenhangs zwischen klinischen Parametern und Krankheitsaktivität/Remission.

	DAPSA	**ASDAS**	**Klinische Remission**
	B (95% CI)	**β (95% CI)**	**OR (95% CI)**
Männlich Geschlecht	-2.12(-4.69;0.46)	-0.29(-0.63;0.05)	1.54(0.96;2.47)
Alter	**0.12(0.03;0.21)**	**0.02(0.01;0.03)**	1.00(0.98;1.02)
HLA-B27-Positivität	**-3.95(-6.46;-1.45)**	**-0.56(-0.90;-0.23)**	**1.63(1.01;2.62)**
Symptomdauer	-0.27(-0.60;0.05)	0.01(-0.03;0.05)	**1.14(1.03;1.26)**
Aktuelle Psoriasis	**4.29(1.34;7.23)**	**0.39(0.05;0.73)**	**0.27(0.13;0.53)**
Vorherige Psoriasis	**3.13(-0.01;6.26)**	0.38(-0.03;0.79)	0.67(0.38;1.18)
Aktuelle IBD	-0.79(-2.66;1.08)	**-0.73(-1.01;-0.46)**	0.26(0.03;2.01)
Vorherige IBD	-0.94(-5.31;3.43)	**-0.67(-1.00;-0.34)**	0.65(0.11;3.93)
Aktuelle Uveitis	3.68(-4.64;12.00)	0.54(-0.61;1.70)	0.28(0.05;1.59)
Vorherige uveitis	-2.81(-6.62;1.00)	-0.31(-0.86;0.24)	**1.74(0.99;3.07)**
CRP, mg/L	**0.15(0.12;0.19)**	**0.03(0.02;0.03)**	**0.96(0.93;0.99)**
Steroid-Einnahme	**3.96(1.62;6.30)**	0.25(-0.02;0.52)	**0.35(0.19;0.66)**
csDMARDs-Einnahme	1.52(-0.25;3.29)	0.05(-0.17;0.27)	**0.48(0.31;0.75)**
TNF-Einnahme	-0.50(-3.17;2.18)	-0.13(-0.48;0.22)	**0.37(0.16;0.82)**
NSAID Einnahme Score, (0-100)	**0.08(0.06;0.11)**	**0.01(0.01;0.01)**	**0.97(0.97;0.98)**

Figur. Multivariable GEE-Analysen zeigen Assoziationen zwischen Parametern und den Ergebnissen: A) DAPSA, B) ASDAS, und C) Klinische Remission



SpA.23

Guselkumab zeigt eine stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität in allen Domänen der Psoriasis-Arthritis unabhängig von den Baseline (BL) Charakteristika der Patienten. Post-Hoc-Analyse einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie nach 2 Jahren

Atul Deodhar[9], Philip J. Mease[1], Ian B. McInnes[8], Emmanouil Rampakakis[4], Wolf-Henning Boehncke[2], Christopher Ritchlin[10], Soumya Chakravarty[11], Elena Schiopu[6], Joseph Merola[7], May Shawi[5], John Tesser[3]

[1]Providence St. Joseph Health, Swedish Medical Center, Seattle, WA, United States
[2]Geneva University Hospitals, Deptartment of Dermatology, Genf, Schweiz
[3]Arizona Arthritis & Rheumatology Associates, , Phoenix, AZ, United States
[4]McGill University, Department of Pediatrics and JSS Medical Research, Montréal, QC, Canada
[5]Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, Immunology Global Medical Affairs, Horsham, PA, United States
[6]Michigan Medicine Rheumatology Clinic, Taubman Center, Ann Arbor, MI, United States
[7]Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, United States
[8]Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Scotland, Vereinigtes Königreich
[9]Oregon Health & Science University, , Portland, OR, United States
[10]University of Rochester Medical School, Allergy, Immunology and Rheumatology Division, Canandaigua, NY, United States
[11]Janssen Scientific Affairs, LLC, Drexel University College of Medicine, Villanova, PA, United States

---

Einleitung:

Gepoolte Analysen der Phase-3-Studien DISCOVER-1 und DISCOVER-2 (D2) zeigten, dass Guselkumab in verschiedenen Subgruppen eine starke und anhaltende Reduktion der Krankheitsaktivität unabhängig von den BL-Charakteristika der Patienten bewirkt[1,2]. In dieser D2-Post-hoc-Analyse haben wir die Wirksamkeit von GUS bezüglich langfristiger (Woche[W]100) und stringenter Krankheitskontrolle in den von der *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) empfohlenen Domänen bezüglich verschiedener BL-Charakteristika untersucht.

Methoden:

D2 schloss Biologika-naive Erwachsene mit aktiver PsA ein, definiert als ≥5 geschwollene und ≥5 druckschmerzhafte Gelenke (SJC; TJC) und CRP ≥0,6 mg/dl. 739 Patienten wurden randomisiert (1:1:1) und erhielten GUS 100 mg Q4W (n=245); GUS 100 mg bei W0, W4, dann Q8W (n=248); oder Placebo (PBO; n=246) mit Crossover zu GUS 100 mg Q4W bei W24. Diese Analyse beschränkt sich auf GUS-randomisierte Patienten (n=493). Bei W100 wurden bewertet: Minimale Krankheitsaktivität

(MDA), ACR50, ACR70, IGA 0, *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score – low disease activity* (PASDAS LDA), vollständige Rückbildung von Enthesitis und Daktylitis, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F; ≥4-Punkte Verbesserung) und *Health Assessment Quality Disease Index* (HAQ-DI; ≥0.35-Punkte-Verbesserung). Analysiert wurde nach Geschlecht, Ausgangs-BMI, SJC, TJC, Dauer der PsA, CRP, BSA und PASI-Score sowie nach Verwendung konventioneller synthetischer (cs) DMARDs und Methotrexat (MTX). Fehlende Ansprechdaten wurden durch Non-Responder-Imputation ersetzt.

Ergebnisse:

442 (90 %) GUS-randomisierte Patienten erhielten die Studienmedikation bis W100. Mit wenigen Ausnahmen wurde das Erreichen einer MDA (Abb. 1), IGA 0 (Abb. 2) und das Abklingen der Daktylitis (Abb. 3) bei W100 über eine Vielzahl von BL-Charakteristika hinweg nachgewiesen. Es gab dabei keine systematischen Unterschiede im Anteil der Responder zwischen Subgruppen mit ausreichender Stichprobengröße oder zwischen den GUS-Dosisgruppen. Ähnliche Tendenzen wurden für das Erreichen von ACR50, ACR70, PASDAS LDA, die vollständige Rückbildung der Enthesitis, die FACIT-F-Antwort und die HAQ-DI-Antwort beobachtet.

Schlussfolgerung:

Unabhängig vom Dosierungsschema führte die Behandlung mit GUS zu anhaltendem Erreichen mehrerer stringenter Endpunkte in den von der GRAPPA empfohlenen Domänen über einen Zeitraum von 2 Jahren bei unterschiedlichen demografischen und krankheitsbezogenen BL-Charakteristika.

Quellenangaben:

1 Ritchlin CT. et al. RMD Open. 2022 Mar;8(1): e002195
2 Ritchlin CT. et al. Abstract N°AB0526. EULAR 2021

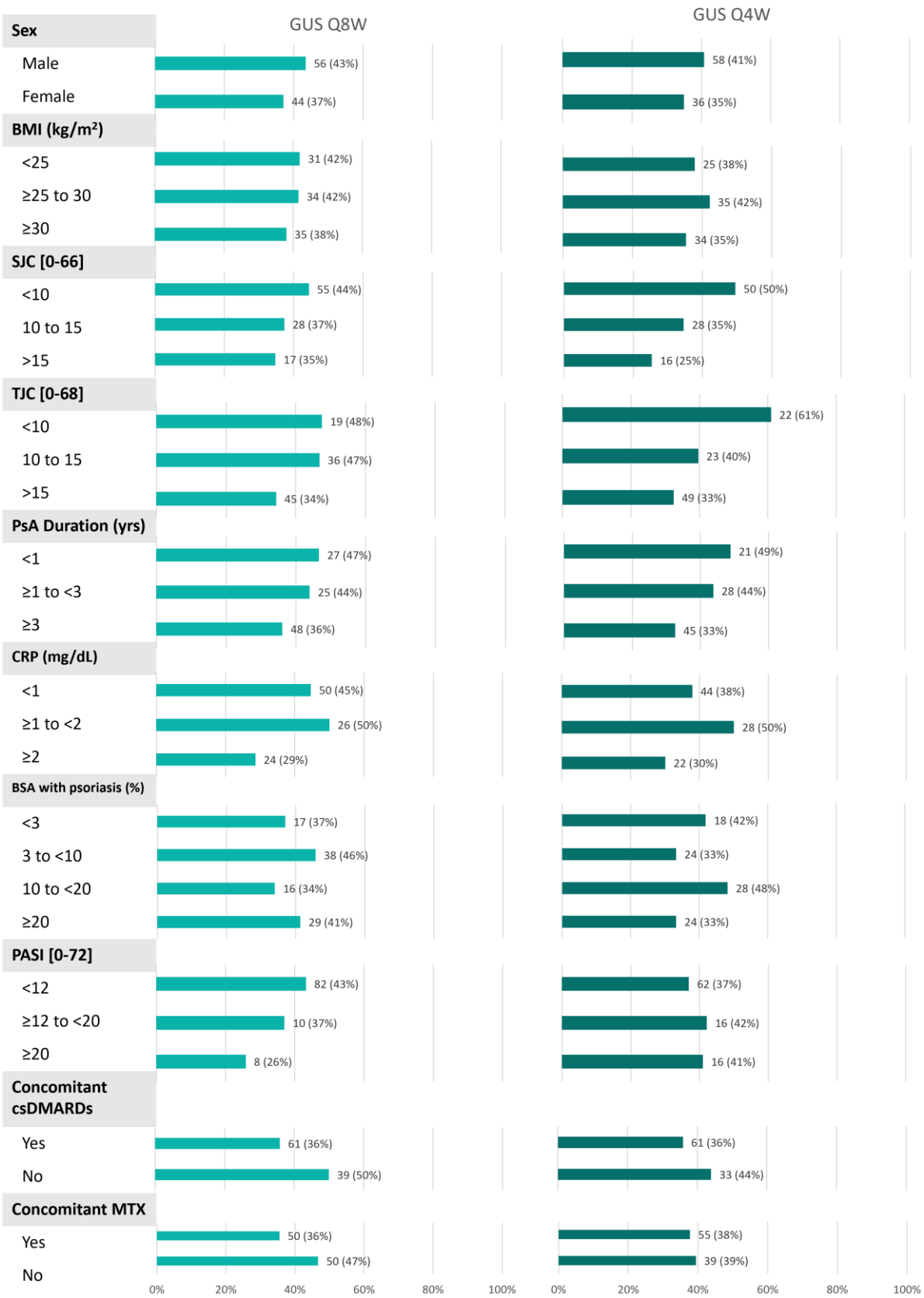


Abb. 1: Anteil der Patienten mit minimaler Krankheitsaktivität (MDA) zu Woche 100 nach Behandlungsgruppe und Merkmalen zu Baseline

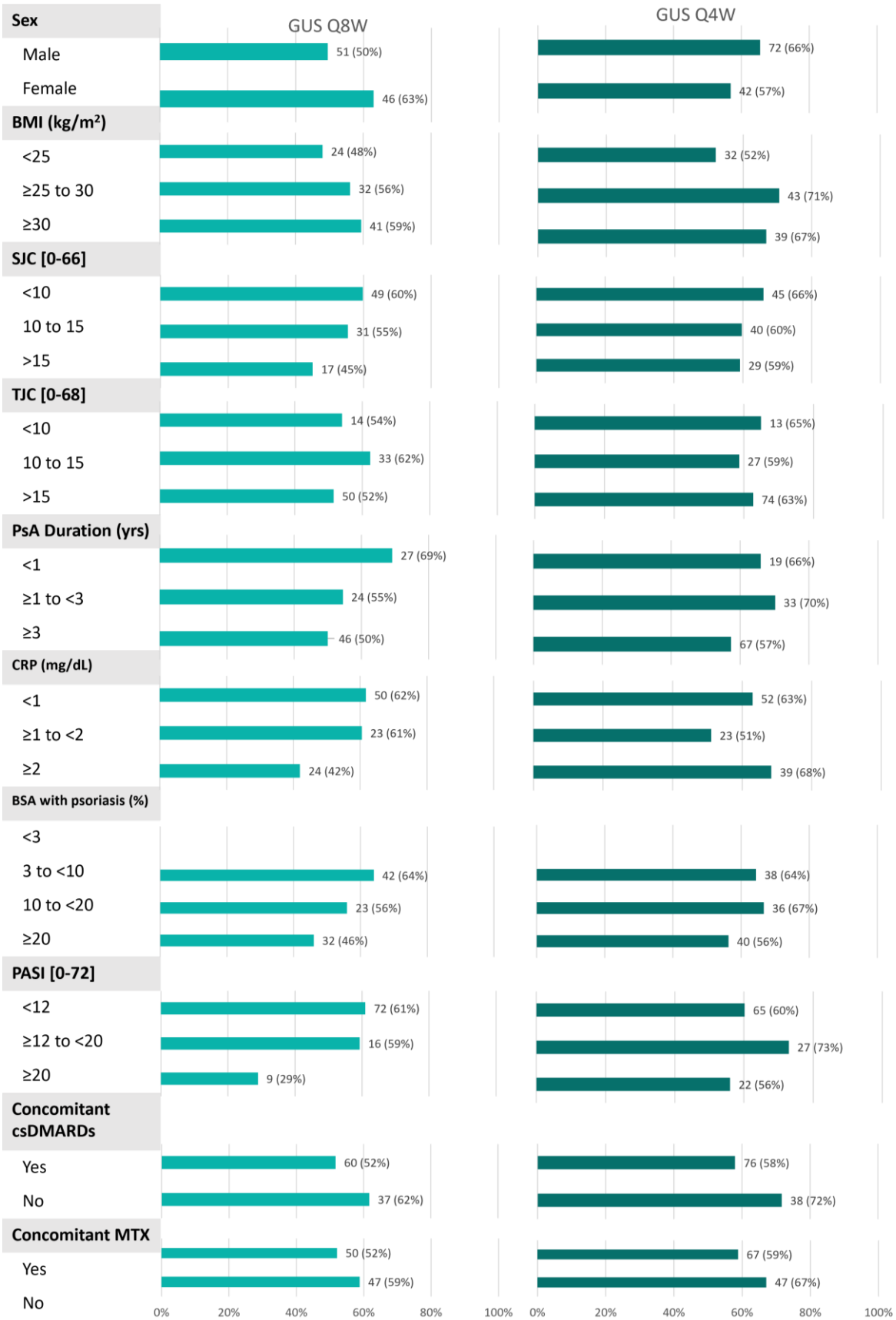


Abb. 2: Anteil der Patienten mit Investigator Global Assessment (IGA) 0 zu Woche 100 nach Behandlungsgruppe und Merkmalen zu Baseline. Die IGA-0 Antwort wurde nur untersucht bei Patienten mit Ausgangswert BSA ≥ 3% und IGA ≥ 2% zu Baseline

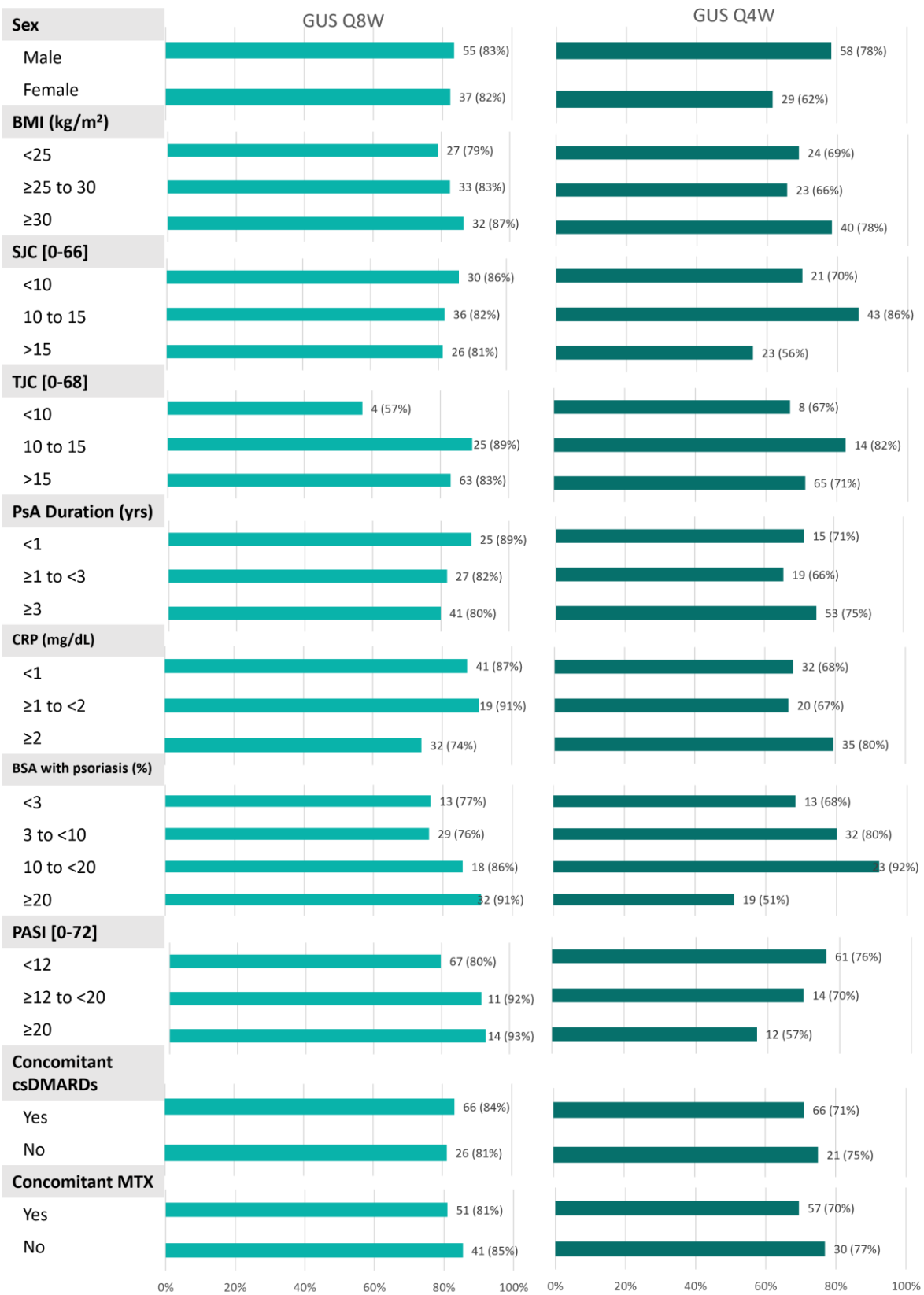


Abb. 3: Anteil der Patienten mit vollständiger Rückbildung der Daktylitis zu Woche 100 nach Behandlungsgruppe und Merkmalen zu Baseline

Offenlegungserklärung:

C. Ritchlin, UCB, AbbVie, Eli Lilly, Pfizer Inc, Novartis, Janssen, Bristol-Myers Squibb; **P. Mease**, AbbVie, Amgen, Janssen, Novartis, Pfizer Inc, UCB, Sun Pharma, Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb(BMS), Celgene, Genentech; **W. Boehncke**, AbbVie/Abbott, Almirall, Janssen, Leo, Eli Lilly, Novartis, UCB; **J. Tesser**, AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb(BMS), Celgene, CoreVitas, Eli Lilly, Gilead, Janssen, Pfizer, Sun Pharma, Novartis; **S. Chakravarty**, Janssen Scientific Affairs, LLC, Johnson & Johnson; **E. Rampakakis**, Janssen, JSS Medical Research; **M. Shawi**, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson and Johnson; **E. Schiopu**, Janssen; **J. Merola**, Novartis, Pfizer, Sun Pharma, UCB Pharma, Bristol-Myers Squibb(BMS), AbbVie, Dermavant, Eli Lilly, Janssen, Arena, Biogen; **I. McInnes**, Bristol-Myers Squibb (BMS), Janssen, Novartis, UCB, Pfizer, AbbVie, Celgene, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, EveloBio, LEO, Lilly; **A. Deodhar**, AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Novartis, Pfizer Inc, UCB Pharma, Aurinia, Moonlake.

SpA.24

Improving the Diagnostic Accuracy in Axial Spondyloarthritis: Interim Results of a Nationwide Telemedicine Project

Xenofon Baraliakos[6], Berit Shoppen[4], Annette Wiedon[5], Denis Poddubnyy[1 3], Charlotte Arens[4], Imke Redeker[6], Marcus Kremers[4], Marc Kämmerer[2]

[1]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
[2]VISUS Health IT GmbH, Bochum, Deutschland
[3]Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin, Berlin, Deutschland
[4]MedEcon Telemedizin GmbH / MedEcon Ruhr GmbH, Bochum, Deutschland
[5]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland
[6]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhr-Universität Bochum, Herne, Deutschland

---

Einleitung:

Axial spondyloarthritis (axSpA) is often diagnosed late, while there is also a problem of over- and misdiagnosis in patients with chronic back pain. Imaging, especially magnetic resonance imaging (MRI), is important for diagnosis and differential diagnosis, but interpreting imaging findings in sacroiliac joints requires specific expertise.
The Improve-axSpA project aimed to assess the effectiveness of telemedicine support in enhancing the diagnostic accuracy of patients suspected of having axSpA.

Methoden:

We established a central telemedicine platform that allowed the collection of clinical and imaging information from patients who presented to rheumatologists and orthopaedists with suspicion of axSpA and in who a definite diagnosis was considered problematic. The platform allowed for a central evaluation of the submitted information by rheumatologists with expertise in clinical assessment and imaging evaluation of axSpA (XB, DP). Participating centres were encouraged to recruit appropriate patients consecutively. Collected information included the suspected diagnosis and imaging findings, demographic and laboratory data, information on potential mechanical stress factors (physical activity, work, history of pregnancies and deliveries), characteristics of back pain and general SpA items as assessed by the local physician. The central evaluation included detailed evaluation of submitted data and the final conclusion on the presence, absence or inconclusive axSpA. The project is ongoing and here we report interim study results on the agreement between central and local assessment and potential factors associated with evaluation discrepancies.

Ergebnisse:

A total of 25 study centres submitted 277 cases for the central evaluation between August 2021 and March 2023. The distribution of the diagnoses according to the local and central assessment is presented in table 1. A total of 90/277 patients (33%) were locally diagnosed with axSpA. Only in 45 (50%) of those cases axSpA could be confirmed after central evaluation, while in 32 patients (36%) an alternative reason of back pain (in the majority of cases – degenerative / mechanical disorders, non-specific back pain) were found to be more likely than axSpA according to the central experts. In contrast, among 82 patients with no axSpA according to local assessment, in 70 (85%) of those patients axSpA could be excluded based on central evaluation. In 105 cases with inconclusive local diagnosis, axSpA was more frequently excluded than confirmed (73% vs. 15%) according to central assessment. In a total of 30 patients, the diagnosis could not be finally determined after central assessment, this being related in most cases to insufficient imaging. Several important differences could be found between patients with centrally confirmed vs. excluded axSpA: patients without SpA were older, more often females (and more often with a history of pregnancies and 2 and more deliveries), had lower CRP, higher BMI and were less frequently HLA-B27-positive. At the same time, other SpA-characteristics including inflammatory back pain, as well as imaging characteristics as reported by the local rheumatologist were not discriminative between the groups. However, the presence or absence of SpA-compatible active inflammatory and structural changes on MRI of sacroiliac joints according to the central assessment were highly discriminative between the groups with confirmed and excluded SpA.

Table 1. Agreement and discrepancies between the local and central assessment of 277 patients with suspicion of axSpA.

		Central diagnosis (N=277)		
		axSpA (n=68)	**No axSpA (n=179)**	**Unclear (n=30)**
Local diagnosis (N=277)	**axSpA (n=90)**	45 50 %	32 35.6 %	13 14.4 %
	No axSpA (n=82)	7 8.5 %	70 85.4 %	5 6.1 %
	Unclear (n=105)	16 15.2 %	77 73.3 %	12 11.4 %

Schlussfolgerung:

The Improve-axSpA interim analysis suggests a high risk of overdiagnosis of SpA in daily clinical practice. Telemedicine tools with central evaluation of clinical and imaging information may be helpful in the diagnostic process for patients with suspected axSpA.

Offenlegungserklärung:

Improve-axSpA project is supported by Novartis Pharma GmbH
Potentielle Interessenskonflikte:
DP: Research support from: AbbVie, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer; Consulting fees from: AbbVie, Biocad, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, MSD, Moonlake, Novartis, Pfizer, Samsung Bioepis, and UCB; Speaker fees from: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, MSD, Medscape, Novartis, Peervoice, Pfizer, and UCB.
MKä: none declared.
MKr: none declared.
BS: none declared.
CA: none declared.
AW: none declared.
IR: none declared.
XB: Research support from: AbbVie, MSD, Novartis, Consulting fees from: AbbVie, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, MSD, Moonlake, Novartis, Pfizer and UCB; Speaker fees from: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, MSD, Medscape, Novartis, Peervoice, Pfizer, and UCB.

SpA.25

Vergleich von klinischen Parametern von PsA-Patient:innen bei Einleitung einer bDMARD/tsDMARD-Therapie entweder als Monotherapie oder als MTX-Kombinationstherapie - eine Analyse von RABBIT-SpA-Daten

Anne Regierer[1], David Kiefer[2], Georg Schett[3], Andreas Krause[4], Philipp Sewerin[2], Anja Weiß[1], Anja Strangfeld[1 5]

[1]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Epidemiologie, Berlin, Deutschland
[2]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Erlangen, Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Deutschland
[4]Immanuel Krankenhaus Berlin, Abteilung Rheumatologie, Klinische Immunologie und Osteologie, Berlin, Deutschland
[5]Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Einleitung:

Bei der PsA ist die Wirksamkeit von MTX in der Kombination mit bDMARD/tsDMARD umstritten. Diese Analyse hat das Ziel, klinische Charakteristika von Patient:innen zu vergleichen, bei denen eine Therapie mit MTX-bDMARD/tsDMARD-Kombinationstherapie bzw. eine bDMARD/tsDMARD-Monotherapie begonnen wird. Des Weiteren wird die Therapie-Retentionsrate verglichen.

Methoden:

RABBIT-SpA ist eine prospektive longitudinale Kohortenstudie, in der PsA-Patient:innen bei der Einleitung einer neuen Therapie eingeschlossen werden. In dieser Analyse wurden Patient:innen in 2 Gruppen stratifiziert: 1. MTX-bDMARD/tsDMARD-Kombinationstherapie, 2. bDMARD/tsDMARD-Monotherapie. Die Retentionsrate wurde mit Hilfe von Therapie- Überlebenskurven analysiert.

Ergebnisse:

Von den 1304 Patient:innen, die mit einem bDMARD oder tsDMARD ins Register eingeschlossen wurden, erhielten 69% eine Monotherapie und 31% eine Kombinationstherapie. 86% der Patient:innen der Kombitherapie-Gruppe erhielt vorher MTX als Monotherapie und die Therapie wurde eskaliert auf MTX + bDMARD/tsDMARD. 75% der Patient:innen der bDMARD/tsDMARD-Monotherapie-Gruppe erhielten vorher MTX.
Die klinischen Kriterien zu Beginn der Therapie waren sehr ähnlich zwischen den beiden Therapiegruppen (Tabelle 1). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede insbesondere in den 6 PsA-typischen Domänen Haut, Gelenke, Enthesien, Daktylitis, Nagelbeteiligung und axiale Beteiligung. Signifikante Unterschiede zeigten sich in der Frage nach der Zufriedenheit der Patient:innen mit der

bisherigen Therapie. Bei der Kombitherapie-Gruppe waren 77% mit der Verträglichkeit der bisherigen Therapie zufrieden, wohingegen dies nur 49% in der Monotherapie-Gruppe waren.
Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Therapie-Retentionsrate zwischen den beiden Gruppen (p=0,532 Abbildung 1). Nach 6 Monaten erhielten noch 61% der Kombinationsgruppe und 58% der bDMARD/tsDMARD-Monotherapie-Gruppe die entsprechende Therapie.

Tabelle 1: Patientencharakteristika getrennt nach den beiden Therapiegruppen

	b/tsDMARD mono	**b/tsDMARD +MTX**	**Total**
n	901	403	1304
Frauen, n (%)	536 (60)	238 (59)	774 (59)
Alter, MW (SD)	51.8 (12.6)	52.4 (12.1)	52 (12.5)
BMI, MW (SD)	29.2 (6.1)	28.7 (5.9)	29.1 (6)
CRP mg/l, MW (SD)	7 (11.2)	7.4 (13.3)	7.1 (11.9)
TJC (0-68), MW (SD)	7 (8.3)	6.7 (7.4)	6.9 (8)
SJC (0-66), MW (SD)	3.5 (5.2)	2.7 (3.7)	3.3 (4.8)
Anzahl der Stellen mit Enthesitis, MW (SD)	0.6 (1.6)	0.7 (1.8)	0.7 (1.7)
Daktylitis, n (%)	175 (19.7)	65 (16.2)	240 (18.6)
Axialer Befall n (%)	202 (22.7)	86 (21.4)	288 (22.3)
% der betroffenen Körperoberfläche, MW (SD)	8.6 (15.7)	7.6 (12.7)	8.3 (14.8)
Nagelpsoriasis, n (%)	367 (41.3)	162 (40.3)	529 (41)
Uveitis, n (%)	19 (2.1)	4 (1)	23 (1.8)
CED, n (%)	19 (2.1)	4 (1)	23 (1.8)
Anzahl der Komorbiditäten, MW (SD)	2.2 (2.3)	2.1 (2.2)	2.1 (2.3)
Krankheitsaktivität gesamt, MW (SD)	5.1 (1.9)	5.3 (1.9)	5.1 (1.9)
Krankheitsaktivität Haut, MW (SD)	3.3 (2.5)	3 (2.5)	3.2 (2.5)
Krankheitsaktivität Gelenke, MW (SD)	5 (2.2)	5.3 (2.1)	5.1 (2.2)
DAPSA, MW (SD)	22.7 (14)	22 (12.6)	22.5 (13.6)
Pt: Krankheitsaktivität, MW (SD)	5.7 (2.4)	5.8 (2.4)	5.7 (2.4)
Pt: Schmerz, MW (SD)	5.5 (2.4)	5.6 (2.4)	5.5 (2.4)
DLQI, MW (SD)	6.4 (6.4)	4.6 (5.8)	5.8 (6.3)
HAQ, MW (SD)	1 (0.7)	0.9 (0.7)	0.9 (0.7)
Glukokortikoide, n (%)	256 (30)	135 (35)	391 (31)
Patientenzufriedenheit mit der Therapie, n (%)	287 (44)	160 (51)	447 (46)
Patientenzufriedenheit mit der Verträglichkeit der Therapie, n (%)	378 (59)	236 (76)	614 (65)

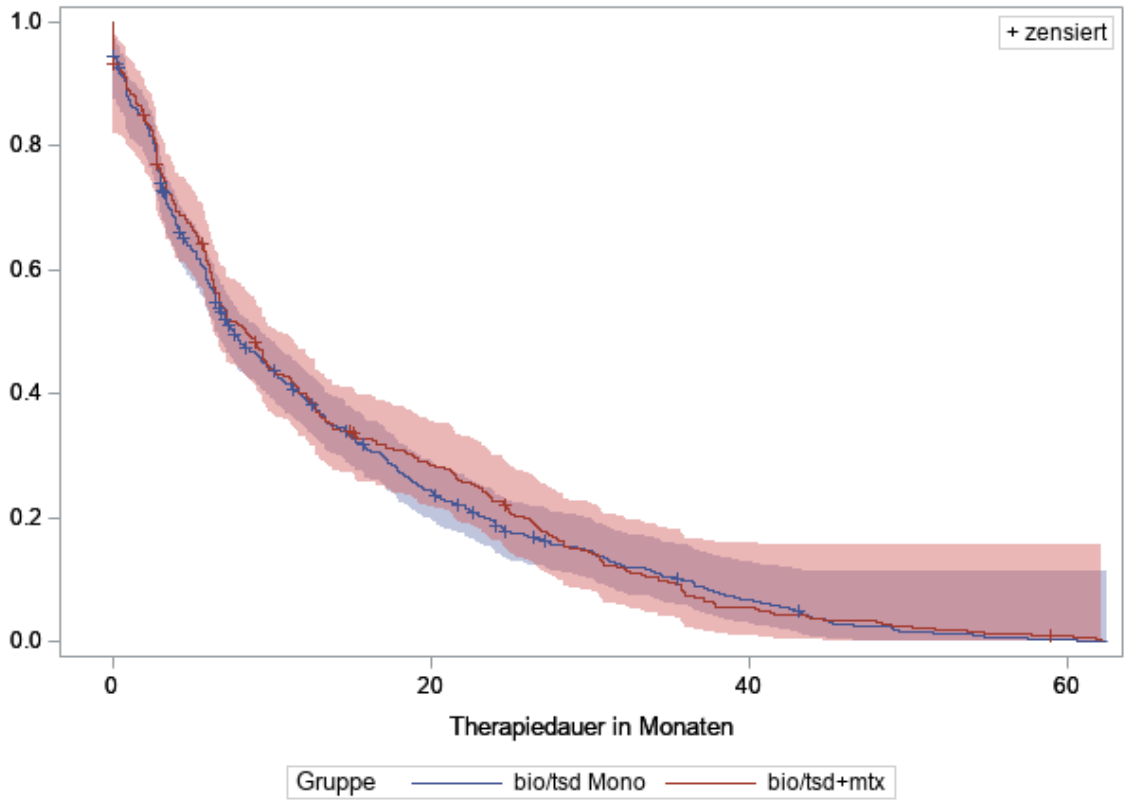


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve und 95% Konfidenzintervall der Therapiedauer in Monaten getrennt nach den beiden Therapiegruppen bDMARD/tsDMARD-Monotherapie und MTX-bDMARD/tsDMARD-Kombinationstherapie

Schlussfolgerung:

Die klinischen Parameter bei Einleitung einer bDMARD/tsDMARD-Therapie waren sehr ähnlich bei den Patient:innen, die auf eine Monotherapie im Vergleich zu denen, die auf eine Kombinationstherapie mit MTX eingestellt wurden. Auch die Therapie-Retentionsrate war sehr ähnlich in den beiden Gruppen. Die Verträglichkeit der bereits laufenden MTX-Therapie scheint vor allem darüber zu bestimmen, ob MTX weitergegeben wird.

Offenlegungserklärung:

RABBIT-SpA wird gemeinschaftlich gefördert durch AbbVie, Amgen, Biogen, Celltrion, Hexal, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, UCB und Viatris. Die Studienleitung am DRFZ besitzt die volle akademische Freiheit.

SpA.26

Vergleich von TNFi und Secukinumab in der Erst- und Zweitlinientherapie der axSpA - eine Analyse von RABBIT-SpA-Daten

Anne Regierer[1], Xenofon Baraliakos[2], Denis Poddubnyy[1 3], Thomas Marycz[4], Anja Weiß[1], Anja Strangfeld[1 3]

[1]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Epidemiologie,, Berlin, Deutschland
[2]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland
[3]Charité Universitätsmedizin , Berlin, Deutschland
[4]Praxis für Rheumatologie, Amberg, Deutschland

Einleitung:

Die ASAS/EULAR-Therapieleitlinien der axSpA empfehlen TNFi, IL-17i oder JAKi nach Versagen einer NSAR-Therapie, wobei meist TNFi als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Es gibt bisher wenig Daten zur besten Therapiesequenz, so dass die optimale Therapiestrategie für den jeweiligen Patienten unklar ist. In dieser Analyse werden die klinischen Parameter bei Einleitung einer Therapie mit TNFi oder Secukinumab als Erstlinien bzw. Zweitlinientherapie und die Therapie-Retentionsraten miteinander verglichen.

Methoden:

RABBIT-SpA ist eine prospektive longitudinale Kohortenstudie, in der axSpA-Patient:innen bei der Einleitung einer neuen Therapie eingeschlossen werden. Für diese Analyse wurden Patient:innen selektiert, die seit dem Einschluss in RABBIT-SpA mit einem TNFi oder Secukinumab als Erstlinien- oder Zweitlinientherapie behandelt wurden. In paarweisen Vergleichen wurden klinische Parameter der Erstlinien TNFi vs. Secukinumab und der Zweitlinien TNFi vs. Secukinumab analysiert. Die Therapie-Retentionsrate wurde mit Hilfe von Überlebenskurven analysiert.

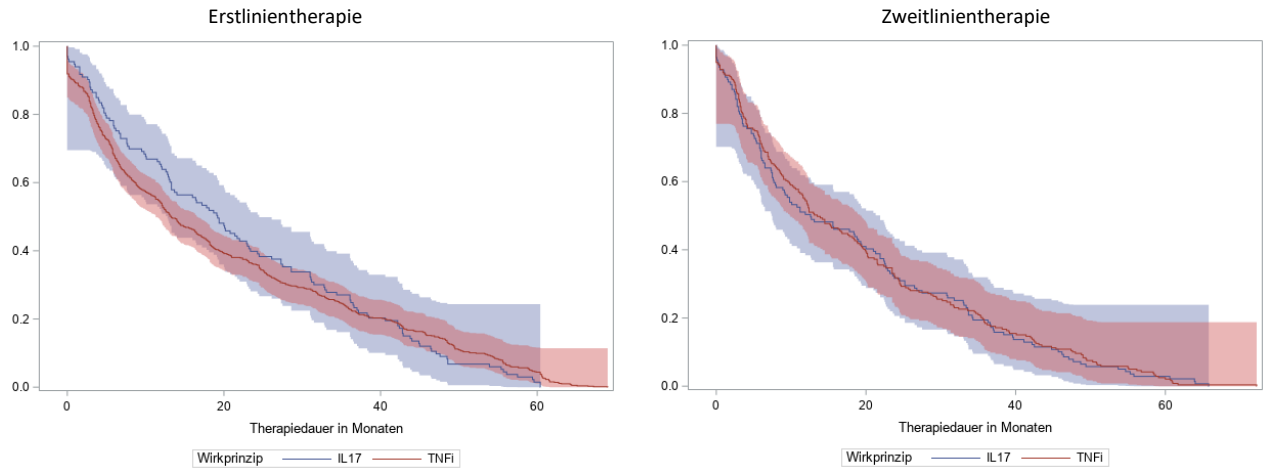
Ergebnisse:

In RABBIT-SpA wurden in der Erstlinie 716 axSpA- Patient:innen mit einem TNFi und 135 mit Secukinumab behandelt. Der Vergleich zu Baseline zwischen TNFi und Secukinumab zeigte signifikante Unterschiede bei den extra-muskuloskelettalen Manifestationen: Secukinumab wurde häufiger bei bestehender Psoriasis und TNFi bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) eingesetzt (Tabelle 1). Alle anderen klinischen Parameter, auch die Krankheitsaktivität (DAPSA), waren in beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 1). Nach 6/12 Monaten erhielten noch 68%/53% der TNFi Patient:innen und 76%/64% der Secukinumab Patient:innen die Therapie (Abb. 1a).

Bei 241 axSpA- Patient:innen wurde eine Zweitlinientherapie mit einem TNFi und bei 141 mit Secukinumab begonnen. Bei den Secukinumab Patient:innen war die mittlere Anzahl der entzündeten Gelenke und Enthesitiden höher, sie waren häufiger, CRP positiv und hatten einen schlechteren Funktionsstatus (BASFI). Dagegen hatten Patient:innen, die als Zweitlinie einen TNFi erhielten, häufiger eine CED. Der DAPSA war in beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 1). Nach 6/12 Monaten Zweitlinientherapie erhielten noch 70%/54% der TNFi und 67%/50% der Secukinumab Patient:innen ihre Therapie (Abb. 1b).

Tabelle 1: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Erstlinien- bzw. Zweitlinientherapie getrennt nach TNFi und Secukinumab. *: Paarweise Gruppenvergleiche, deren p-Wert ≤0,005 ist.

	Erstlinientherapie			**Zweitlinientherapie**		
	TNFi	**SEC**		**TNFi**	**SEC**	
n	716	135		241	141	
Frauen, n (%)	307 (43)	53 (39)		110 (46)	65 (46)	
Alter, MW (SD)	42.4 (12.9)	44.3 (12.9)		43.4 (13.1)	49.7 (12.4)	*
Symptomdauer, MW (SD)	10.8 (10.6)	10.8 (10.2)		12.3 (9.5)	14.6 (11.2)	*
Dauer seit Diagnose, MW (SD)	5.5 (8.7)	6.1 (8.6)		7.9 (8.1)	9.2 (10.5)	
Enthesitis, n (%)	119 (17)	24 (18)		35 (15)	30 (22)	
Anzahl der Enthesien, MW (SD)	0.4 (1.2)	0.6 (1.5)		0.3 (1)	0.7 (1.8)	*
Arthritis, n (%)	190 (27)	35 (26)		53 (22)	43 (31)	
Anzahl der Gelenke mit Arthritis, MW (SD)	1 (2.8)	1.1 (3)		0.8 (2.9)	1.6 (4.2)	*
HLA-B27 positiv, n (%)	525 (76)	102 (77)		173 (76)	96 (72)	
CRP mg/l, MW (SD)	10.5 (16.2)	9.9 (13.8)		6.5 (11.8)	7.6 (13)	
CRP ≥5mg/l, n (%)	353 (54)	66 (51)		71 (33)	53 (45)	*
Uveitis, n (%)	89 (13)	15 (11)		33 (14)	23 (17)	
Psoriasis, n (%)	48 (7)	16 (12)	*	30 (13)	16 (12)	
CED, n (%)	37 (5)			24 (10)	4 (3)	*
≥3 Komorbiditäten, n (%)	88 (13)	27 (22)		45 (20)	25 (22)	
Krankheitsaktivität NRS (0-10), MW (SD)	5.5 (2)	5.5 (2.2)		4.6 (2.4)	4.9 (2)	
BASDAI, MW (SD)	4.6 (2)	4.6 (2)		4.5 (2.2)	4.6 (2)	
BASFI, MW (SD)	3.6 (2.4)	3.8 (2.2)		3.7 (2.5)	4.4 (2.6)	*
ASDAS, MW (SD)	2.8 (1)	2.9 (1)		2.5 (1.1)	2.6 (1.1)	
Pt: Krankheitsaktivität NRS (0-10), MW (SD)	5.7 (2.5)	5.8 (2.4)		5.5 (2.6)	5.7 (2.5)	



a) b)

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven und 95% Konfidenzintervall der Therapiedauer in Monaten, a) Erstlinientherapie mit TNFi oder Secukinumab; b) Zweitlinientherapie mit TNFi oder Secukinumab

Schlussfolgerung:

Wie in den ASAS/EULAR-Therapieleitlinien empfohlen, scheinen in der Routineversorgung insbesondere die extra-muskuloskelettalen Manifestationen für die entsprechende Therapieentscheidung berücksichtigt zu werden. Die Therapieretentionsraten von TNFi und Secukinumab sind vergleichbar.

Offenlegungserklärung:

RABBIT-SpA wird gemeinschaftlich gefördert durch AbbVie, Amgen, Biogen, Celltrion, Hexal, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, UCB und Viatris. Die Studienleitung am DRFZ besitzt die volle akademische Freiheit.

SpA.27

Sex differences in cytokine levels and PBMC subsets in axial Spondyloarthritis

Mia Juditzki[1], Dimitra Karagkiozidou[2], Styliani Tsiami[2], Christian Schütz[2], Xenofon Baraliakos[2], Silvia Capellino[1]

[1]Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund, Immunology, Research Group of Neuroimmunology, Dortmund, Deutschland
[2]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland

Einleitung:
Disease progression, treatment efficacy and several inflammatory biomarkers are differentially pronounced in females and males suffering from axial Spondyloarthritis (axSpA), suggesting that there are sex-specific differences in the pathophysiology of axSpA. Nevertheless, knowledge of sex-specific differences in axSpA pathology is still limited and treatment response is worse in female patients.
The aim of this study is therefore to delineate sex-specific differences in axSpA-related biomarkers and peripheral blood mononuclear cell (PBMC) subsets in biologically naïve nr-axSpA and r-axSpA patients.

Methoden:
Plasma samples from biologically naïve nr-axSpA (males n=9, females n=6) and r-axSpA (males n=26, females n=10), with high disease activity, and age-matched back pain controls (males n=7, females n=14) were analyzed for levels of HGF, IL-6, IL-10, IL-12(p40), TNF-α, VEGF, IL-17A, IL-22, IL-23, MMP-3, Osteocalcin and Osteopontin by multiplex analysis. PBMC subsets were differentiated by flow cytometry utilizing specific extracellular markers.

Ergebnisse:
In consistency with other studies, we found higher levels of IL-6 in r-axSpA females than in males but notably male nr-axSpA patients exhibit significantly higher plasma IL-6 levels than females ($p<0,05$). In addition, male r-axSpA patients had a higher MMP-3 concentration than females ($p<0,05$). Interestingly, HGF levels were significantly higher in nr-axSpA males than in nr-axSpA females ($p<0,05$). So far, flow cytometry data did not reveal any significant differences in frequencies of PBMC subsets between males and females suffering from either nr- or r-axSpA.

Schlussfolgerung:
Our data demonstrate that the plasma expression of pathogenetically relevant biomarkers such as IL-6, HGF and MMP-3 is sex- and moreover disease subgroup- (nr-/r-axSpA) specific, supporting the necessity and clinical relevance of further sex- and disease-subgroup-specific analysis. This will help to define sex- and group-specific therapeutic targets and to develop new personalized treatment strategies, thus improving therapy response.
Offenlegungserklärung:
Nothing to disclose.

SpA.28

Ixekizumab Improves Signs, Symptoms, and Quality of Life in Patients with Axial SpA Irrespective of Disease Duration: Results From the COAST-V, COAST-W and COAST-X Trials

Victoria Navarro Compán[1], John D. Reveille[2], Proton Rahman[3], Jose A. Maldonado-Cocco[4], Marina Magrey[5], Rebecca Bolce[6], David Sandoval[7], So Young Park[7], Andris Kronbergs[7], Martin Rudwaleit[8]

[1]Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain
[2]McGovern School of Medicine at the University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, United States
[3]Memorial University of Newfoundland, St. John's, Newfoundland , Canada
[4]School of Medicine, Buenos Aires University, Buenos Aires , Argentina
[5]Case Western Reserve University School of Medicine/University hospital, Cleveland , United States
[6]Eli Lilly and Company, Indianapolis , United States
[7]Eli Lilly and Company, Indianapolis, United States
[8]Klinikum Bielefeld Rosenhöhe, Bielefeld , Deutschland

Einleitung:

Ixekizumab (IXE), an IL-17A inhibitor, has demonstrated superior efficacy to placebo (PBO) in radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA) (COAST-V [NCT02696785]; -W [NCT02696798]), and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) (COAST-X [NCT02757352]).

Objective:

Assess treatment response to IXE categorised by disease duration since symptom onset (<5 years (yrs), ≥5yrs) in patients (pts) with r-axSpA and nr-axSpA up to 52 Weeks (Wks).

Methoden:

Pts fulfilled ASAS classification criteria for r-axSpA or nr-axSpA and were randomised to 80mg subcutaneous IXE Q2W/Q4W, or PBO (16Wks COAST-V/W; 52Wks COAST-X).

Ergebnisse:

In pts with r-axSpA and <5yrs symptom duration, ASAS40 response was achieved by 51.5% at Wk16 and 60.6% at Wk52, compared to 36.9% at Wk16, significantly different to PBO (p<0.001), and 40.5% at Wk52, in pts with ≥5yrs symptom duration. In pts with nr-axSpA and <5yrs symptom duration, ASAS40 response was achieved by 42.5% at Wk16, significantly different to PBO (p=0.012), and 54.8%

at Wk52, compared to 36.0% at Wk16 and 41.4% at Wk52 in pts with ≥5yrs symptom duration. In pts with r-axSpA and <5yrs symptom duration, ASDAS LDA <2.1 response was achieved by 39.4% at Wk16 and 48.5% at Wk52, compared to 27.5% at Wk16, significantly different to PBO (p<0.001), and 35.6% at Wk52 in pts with ≥5yrs symptom duration. In pts with nr-axSpA and <5yrs symptom duration, ASDAS LDA <2.1 response was achieved by 32.9% at Wk16, significantly different to PBO (p=0.003), and 49.3% at Wk52, compared to 23.9% at Wk16 and 36.9% at Wk52 in pts with ≥5yrs symptom duration. At Wk16, in pts with r-axSpA pts and <5yrs symptom duration, the Change from Baseline (CFB) in SF-36 Physical Component Summary (PCS) Score (LSM±SE) was 7.91 (±1.52), compared to 6.81 (±0.40) in pts with ≥5yrs symptom duration. In pts with nr-axSpA and <5yrs symptom duration, this score was 8.95 (±0.95) compared to 7.07 (±0.73) in pts with ≥5yrs symptom duration; both were significantly different to PBO (r-axSpA: p<0.001; nr-axSpA: p=0.037).

Schlussfolgerung:

Efficacy response to the therapy with IXE was observed in both subgroups based on disease duration (<5 and ≥5yrs) with more robust responses in the <5 years subgroup.

Offenlegungserklärung:

V. Navarro-Compán has served as a speaker, consultant, and/or instructor for: AbbVie, Eli Lilly and Company, Janssen, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma; and has received grant and/or research support from: ASAS and Novartis; J. D. Reveille has served as a speaker and/or consultant for: Eli Lilly and Company; and has received grant and/or research support from: Eli Lilly and Company; P. Rahman has served as a speaker and instructor for: Abbott, AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly and Company, Janssen, Novartis, and Pfizer; and has received grant and/or research support from: Janssen and Novartis; J. A. Maldonado-Cocco has served as a speaker and consultant for and has received grant and/or research support from: AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, UCB Pharma, and Wyeth; M. Magrey has served as a speaker and/or consultant for: AbbVie, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly and Company, Janssen, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma; R. Bolce, D. Sandoval, S. Y. Park, and A. Kronbergs are current employees and shareholders of: Eli Lilly and Company; M. Rudwaleit has served as a speaker, consultant, and/or instructor for: AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chugai Pharmaceutical, Eli Lilly and Company, Janssen, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma.
Previously presented at the European Alliance of Associations for Rheumatology - EULAR 2022.

Funding statement:

Funded by Eli Lilly and Company.

SpA.29

Untersuchung ausgewählter Autoantikörper bei Psoriasis Arthritis und deren Assoziation mit Komorbiditäten

Ann-Katrin Inderthal[1], Anna Knothe[1], Kay-Geert Hermann[2], Tobias Weise[3], Klaus Frommer[1], Corinna Heck[1], Mona Arnold[1], Carlos Meneses Villalba[1], Ingo Tarner[1], Walter Hermann[1], Ulf Müller-Ladner[1], Rebecca Hasseli-Fräbel[4], Elena Neumann[1]

[1]Campus Kerckhoff, Justus-Liebig Universität Gießen, Rheumatologie und klinische Immunologie, Bad Nauheim, Deutschland
[2]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Radiologie, Berlin, Deutschland
[3]BioControl, Jena, Deutschland
[4]Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik D, Sektion Rheumatologie und klinische Immunologie, Münster, Deutschland

---

Einleitung:

Die Psoriasis Arthritis (PsA) gehört zu den chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen. Folge können schwere Gelenkdestruktionen, sowie Herz- oder Lungenbeteiligungen sein. Bisher konnten keine spezifischen Autoantikörper nachgewiesen werden, die die Diagnosestellung einer PsA vereinfachen. Der HLA-B27-Status ist nur bei 20% der Betroffenen positiv, sodass weiterhin mehrere Jahre bis zur Diagnosestellung vergehen und eine Therapieeinleitung verzögert wird. Zusätzlich ist die Erkrankung mit einem höheren Body-Mass-Index und kardiovaskulären Risiko assoziiert. Ziel der Studie war die Identifikation von möglichen PsA-assoziierten Autoantikörpern, um eine frühere Diagnosestellung zu ermöglichen und eine Assoziation mit Komorbiditäten zu erklären.

Methoden:

Es wurden PsA-Patienten sowie gesunde Personen ohne bekannte Autoimmunerkrankung eingeschlossen. Die Patienten wurden zu soziodemographischen Daten, aktueller Krankheitsaktivität, rheumatologischer Therapie, kardiovaskulären Erkrankungen und Fatigue befragt. Es erfolgte eine Bestimmung des HLA-B27-Status sowie eine radiologische Evaluation hinsichtlich PsA-typischen Veränderungen der Hände und Füße. Serologisch wurden mittels ELISA Antikörper gegen ADAMTSL-5, LL37, Calpastatin und Gliadin untersucht.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 107 PsA-Patienten (60% weiblich) und 19 gesunde Kontrollen eingeschlossen. Das Alter lag im Median bei 59 Jahren (21-80 Jahre), 28% waren HLA-B27 positiv. Der BMI lag im Median bei 28 kg/m^2 (19-48 kg/m^2). Kardiovaskuläre Erkrankungen lagen bei 65 % der Patienten vor.

Antikörper gegen LL37 und ADAMTSL-5 waren bei 47 % der Patienten nachweisbar und zu 30%(LL37) bzw. 35% (ADAMTSL-5) bei den Gesunden. Antikörpern gegen Calpastatin und Gliadin waren nicht signifikant erhöht. Bei Patienten mit Antikörper gegen LL 37 konnten meistens auch Antikörper gegen ADAMSTL-5 ($p<0,001$) nachgewiesen werden. Patienten mit einer Behandlungsdauer von < 5 Jahren hatten häufiger Antikörper gegen Calpastatin ($p<0,05$). Radiographische Veränderungen konnten bei 35% nachgewiesen werden. Häufig wiesen diese Patienten Antikörper gegen LL37 ($p<0,001$) und gegen ADAMTSL-5 ($p<0,05$) auf.

Schlussfolgerung:

Zusammenfassend zeigte sich keiner der untersuchten Antikörper in der Patientenkohorte signifikant erhöht. Bei einer Behandlungsdauer < 5 Jahren konnten jedoch häufiger Autoantikörper gegen Calpastatin nachgewiesen werden. Dies könnte die Vermutung nahelegen, dass dieser Autoantikörper in der Frühphase der PsA eine Rolle spielen könnte und unter immunmodulierender Therapie seltener nachweisbar ist. Antikörper gegen LL37 und ADAMTSL-5 konnten häufiger bei Patienten mit radiographischen Veränderungen nachgewiesen werden. Dies könnte darauf hindeuten, dass diese Antikörper mit einer schwereren, mutilierenden Form der PsA einhergehen.

Offenlegungserklärung:

Die Studie wurde durch Pfizer Pharma GmbH gesponsert

	N	%
Weiblich	65	60
Alter (Jahren, Median, Intervall)	59 (21-80)	
HLA-B27 positiv	34	32
Krankheitsdauer (Jahre, Median, Intervall)	15 (1-50)	
DAPSA (Median, Intervall)	41 (3-95)	
BMI (Median, Intervall)	28 (19-48)	
Taillenumfang (Median, Intervall)	100 (72-140)	
Nikotinabusus	72	68
Komorbiditäten		
Arterielle Hypertonie	45	42
Myokardinfarkt	7	7
KHK	10	9
Herzinsuffizienz	5	5
Uveitis	3	3
Diabetes mellitus	20	19
CED	5	5

Tabelle 1: Soziodemographische Daten

SpA.30

Placebo-Controlled Efficacy and Safety of Upadacitinib Through One Year in Patients With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis

Filip Van den Bosch[1], Atul Deodhar[2], Denis Poddubnyy[3], Walter P Maksymowych[4], Désirée van der Heijde[5], Tae-Hwan Kim[6], Mitsumasa Kishimoto[7], Xenofon Baraliakos[8], Yuanyuan Duan[9], Kristin D'Silva[9], Peter Wung[9], In-Ho Song[9]

[1]Department of Internal Medicine and Pediatrics, Ghent University, VIB Center for Inflammation Research, Ghent, Belgium
[2]Division of Arthritis & Rheumatic Diseases, Oregon Health & Science University, Portland, OR, United States
[3]Department of Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland
[4]Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada
[5]Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Niederlande
[6]Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Seoul, Korea, Rep. of South
[7]Department of Nephrology and Rheumatology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan
[8]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-University Bochum, Herne, Deutschland
[9]Department of Immunology, AbbVie Inc., North Chicago, IL, United States

---

Einleitung:

The JAK-inhibitor upadacitinib (UPA) was effective and well tolerated in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) through 14 weeks of treatment.[1]
To assess the efficacy and safety of UPA vs placebo (PBO) through 1 year.

Methoden:

SELECT-AXIS 2 was a 52-week randomized, double-blind, PBO-controlled study, which enrolled adult patients with active nr-axSpA (2009 ASAS classification criteria) and objective signs of inflammation based on sacroiliitis in MRI and/or elevated C-reactive protein, and an inadequate response to NSAIDs. Patients, of which one-third was bDMARD-IR, were randomized to UPA 15 mg once daily or PBO. Patients not achieving ASAS20 at any of two study visits between weeks 24 to 52 received rescue therapy (NSAIDs, corticosteroids, csDMARDs, or analgesics). Non-responder imputation was used to handle missing data and mixed-effect model repeated measures (MMRM) was used to assess continuous efficacy endpoints. NRI was used Treatment-emergent adverse events (TEAEs) are reported through wk 52.

Ergebnisse:

Of 314 patients randomized, 259 (82%; UPA, n=130; PBO, n=129) completed wk 52 on study drug. More patients achieved an ASAS40 response with UPA vs PBO from weeks 14 to 52 with 20% response difference at week 52 (63% vs 43%; nominal *P* < .001; **Figure**). More patients under UPA than under PBO achieved ASDAS inactive disease at wk 52 (33% vs 11%; nominal *P* < .0001; **Figure**). Improvements and maintenance of efficacy were seen across other disease activity measures and less patients on UPA (9%) than PBO (17%) received rescue therapy. TEAEs were similar in each treatment group between weeks 24 and 52. (**Table**). Rates of serious infections and herpes zoster were higher with UPA vs PBO, although no new serious infections were reported. COVID-19 events were balanced between treatment groups. No opportunistic infections, malignancy excluding NMSC, adjudicated major adverse cardiovascular events, inflammatory bowel disease, or deaths were reported. Two pts (1.3%) on PBO had adjudicated venous thromboembolic events.

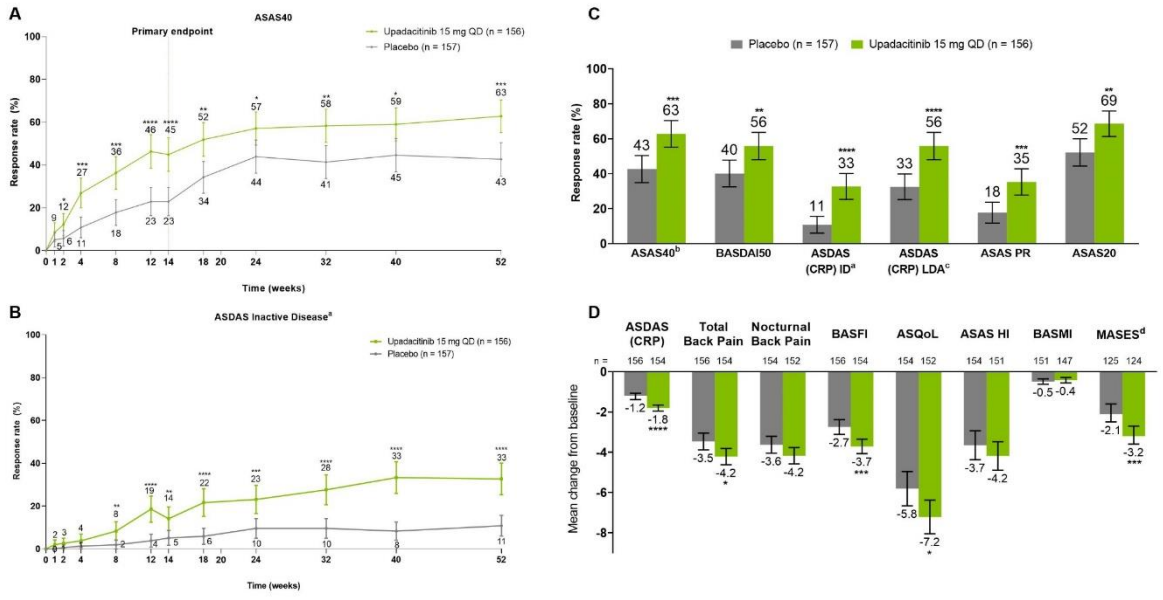
Schlussfolgerung:

UPA showed consistent improvement and maintenance of efficacy vs PBO through 1 year across multiple disease activity measures. No new safety risks were identified with longer-term UPA exposure. These results support the benefit of UPA in patients with active nr-axSpA.

Quellenangaben:

1. Deodhar A, et al. *Lancet*. 2022;400(10349):369–379.

Figure. ASAS40 (A) and ASDAS Inactive Disease (B) Responses Through Week 52 With Additional Efficacy Endpoints at Week 52 (C, D)



ASAS HI; ASAS Health Index; ASQoL, Ankylosing Spondylitis Quality of Life Score; ID, inactive disease; LDA, low disease activity; MASES, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; PR, partial remission; QD, once daily

Nominal p-values are presented: **P*<0.05; ***P*<0.01; ****P*<0.001; *****P*<0.0001. Error bars show 95% confidence intervals.

[a]ASDAS ID defined as ASDAS(CRP) <1.3

[b]ASAS40 at week 52 was a ranked endpoint that was not met because BASMI did not meet statistical significance in the multiplicity-controlled test at week 14.

[c]ASDAS LDA was defined as ASDAS(CRP) <2.1

[d]MASES was assessed in patient with baseline enthesitis (n=125 in the placebo group; n=124 in the upadacitinib group)

Table. Safety through week 52

Event, n (%)	PBO (n = 157)	UPA 15 mg QD (n = 156)
Any AE	103 (66%)	107 (69%)
Serious AE	6 (3.8%)	6 (3.8%)
AE leading to D/C	4 (2.5%)	6 (3.8%)
COVID-19-related AE	22 (14%)	24 (15%)
Deaths	0	0
Infection	60 (38%)	68 (44%)
Serious infection	1 (0.6%)	2 (1.3%)
Herpes zoster	1 (0.6%)	5 (3.2%)
Malignancy other than NMSC	0	0
NMSC	1 (0.6%)	0
Hepatic disorder	7 (4.5%)	6 (3.8%)
Neutropenia	1 (0.6%)	8 (5.1%)
MACE (adjudicated)	0	0
VTE (adjudicated)	2 (1.3%)[a]	0
Uveitis[b]	3 (1.9%)	2 (1.3%)
Inflammatory bowel disease	0	0

[a]Both patients had non-serious events of deep vein thrombosis in the lower limb with risk factors including obesity and prior deep vein thrombosis in one patient and concomitant COVID-19 infection in the other patient.
[b]Three events of uveitis occurred in each treatment group (among n = 3 patients in the PBO group and n = 2 patients in the UPA group); two events in the PBO group and one in the UPA group occurred in patients with a history of uveitis.

Offenlegungserklärung:

Filip Van den Bosch, MD
Email: filip.vandenbosch@ugent.be

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Speaker and/or consulting fees from AbbVie, Amgen, Galapagos, Janssen, Lilly, Merck, MoonLake, Novartis, Pfizer, and UCB.

Atul Deodhar, MD
Email: deodhara@ohsu.edu

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Grant/research support from AbbVie, Bristol Myers Squibb, Celgene, GSK, Lilly, Novartis, Pfizer, and UCB; and honoraria or consultation fees from AbbVie, Amgen, Aurinia, BMS, Celgene, GSK, Janssen, Lilly, MoonLake, Novartis, Pfizer, and UCB.

Denis Poddubnyy, MD, PhD
Email: denis.poddubnyy@charite.de

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Consulting fees, speaking fees, and/or honoraria from AbbVie, Biocad, BMS, Galapagos, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Lilly, MSD, Medscape, MoonLake, Novartis, Peervoice, Pfizer, Roche, Samsung Bioepis, and UCB; and research support from AbbVie, Lilly, MSD, Novartis, and Pfizer.

Walter P Maksymowych, MD
Email: walter.maksymowych@ualberta.ca

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Consulting fees from AbbVie, BMS, Celgene, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, and UCB; and grant/research support from AbbVie, Novartis, Pfizer, and UCB; and is Chief Medical Officer of CARE Arthritis Limited.

Désirée van der Heijde, MD, PhD
Email: mail@dvanderheijde.nl

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Consulting fees from AbbVie, Bayer, BMS, Cyxone, Eisai, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, and UCB; and is the Director of Imaging Rheumatology BV.

Tae-Hwan Kim, MD
Email: thkim@hanyang.ac.kr

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Speaker fees from AbbVie, Celltrion, Kirin, Lilly, and Novartis.

Mitsumasa Kishimoto, MD
Email: kishimotomi@gmail.com

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Consulting fees and/or honoraria from AbbVie, Amgen, Asahi-Kasei Pharma, Astellas, Ayumi Pharma, BMS, Chugai, Daiichi Sankyo, Eisai, Gilead, Janssen, Lilly, Novartis, Ono Pharma, Pfizer, Tanabe-Mitsubishi, and UCB.

Xenofon Baraliakos, MD
Email: xenofon.baraliakos@elisabethgruppe.de

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Grant/research support from AbbVie and Novartis; consulting fees from AbbVie, BMS, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer, and UCB; and speakers' bureau fees from AbbVie, BMS, Celgene, Chugai, Merck, Novartis, Pfizer, and UCB.

Yuanyuan Duan, PhD | Email: yuanyuan.duan@abbvie.com
Kristin D'Silva, MD, MPH | Email: kristin.dsilva@abbvie.com
Peter Wung, MD | Email: peter.wung@abbvie.com
In-Ho Song, MD | Email: in-ho.song@abbvie.com

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Employees of AbbVie and may own stock or options.

AbbVie and the authors thank the patients, study sites, and investigators who participated in this clinical trial. AbbVie funded this study and participated in the study design, research, analysis, data collection, interpretation of data, review, and approval of the abstract. All authors had access to relevant data and participated in the drafting, review, and approval of this publication. No honoraria or payments were made for authorship. Medical writing support was provided by Julia Zolotarjova, MSc, MWC, of AbbVie.

SpA.31

Long-Term Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Psoriatic Arthritis: 3-Year Results from the Phase 3 SELECT-PsA 1 Study

Iain B. McInnes[1], Koji Kato[2], Marina Magrey[3], Joseph F. Merola[4], Mitsumasa Kishimoto[5], Derek Haaland[6 7], Yihan Li[2], Yanxi Liu[2], Jianzhong Liu[2], Ralph Lipp[8], Peter Wung[2]

[1]College of Medical, Veterinary, and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Vereinigtes Königreich
[2]AbbVie Inc., North Chicago, IL, United States
[3]Case Western Reserve University School of Medicine at University Hospitals, Cleveland, OH, United States
[4]Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States
[5]Department of Nephrology and Rheumatology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan
[6]McMaster University, Hamilton, ON, United States
[7]The Waterside Clinic, Barrie, ON, Canada
[8]AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland

Einleitung:

Upadacitinib (UPA) improved symptoms in patients (pts) with psoriatic arthritis (PsA) with prior inadequate response or intolerance to ≥1 non-biologic disease-modifying antirheumatic drug (nbDMARD-IR) through week (wk) 104 or 2 years of treatment in SELECT-PsA 1.[1]
To evaluate efficacy and safety of UPA vs adalimumab (ADA) through wk 152 or 3 years from the ongoing long-term open-label extension of SELECT-PsA 1.

Methoden:

Pts were randomized to receive UPA 15 mg (UPA15) or UPA 30 mg (UPA30) once daily, ADA 40 mg (ADA) every other wk, or placebo (PBO). At wk 24, PBO pts switched to UPA15 or UPA30. Following approval of UPA15, the protocol was amended so pts on UPA30 switched to UPA15 (earliest at wk 104). Efficacy was assessed through wk 152, and safety through June 13, 2022.

Ergebnisse:

Of 1704 pts randomized, 911 completed 152 wks of treatment. The proportions of pts achieving ≥20%/50%/70% improvement in American College of Rheumatology criteria (ACR20/50/70), minimal disease activity (MDA), and ≥75%/90%/100% improvement in Psoriasis Area and Severity Index at wk 152 were generally consistent with those at wk 104[1]. UPA had greater ACR20/50/70 and MDA responses vs ADA, and a greater mean change from baseline (BL) in Health Assessment

Questionnaire-Disability Index, pt's assessment of pain, and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index vs ADA. Change from BL in modified total Sharp/van der Heijde score were similar between UPA30 and ADA, and numerically higher with UPA15 **(Table)**. The overall UPA safety profile remained unchanged (**Figure**).[1,2] UPA had numerically higher rates of serious infection (SI), herpes zoster (HZ), anemia, lymphopenia, creatine phosphokinase (CPK) elevation, and non-melanoma skin cancer (NMSC) vs ADA. Increases for SI, HZ, anemia, and CPK elevation with UPA were dose dependent. Rates of major adverse cardiovascular events, venous thromboembolism, and malignancy excluding NMSC were low and generally similar across groups. The most common cause of death was COVID-19.

Schlussfolgerung:

Efficacy of UPA in nbDMARD-IR pts with PsA was maintained through 3 years of treatment. No new safety signals were identified.

Quellenangaben:

1. McInnes IB, et al. Rheumatol Ther 2022;1–18 [Epub ahead of print].

2. McInnes IB, et al. RMD Open 2021;7(3):e001838.

Offenlegungserklärung:

AbbVie and the authors thank the participants, study sites, and investigators who participated in these clinical trials. AbbVie funded this study and participated in the study design, research, analysis, data collection, interpretation of data, and the review and approval of the publication. All authors had access to relevant data and participated in the drafting, review, and approval of this publication. No honoraria or payments were made for authorship. Medical writing support was provided by Carl Davies, MSc, of 2 the Nth (Cheshire, UK), and was funded by AbbVie.

Financial arrangements of the authors with companies whose products may be related to the present manuscript are listed, as declared by the authors.

Iain B. McInnes has received research grants and honoraria from AbbVie, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Evelo, Causeway Therapeutics, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi Regeneron, and UCB Pharma.

Marina Magrey has received research grants from AbbVie, Amgen, BMS, and UCB Pharma, and has received consulting fees from BMS, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma.

Joseph F. Merola has served as a consultant and/or investigator for AbbVie, Arena, Avotres, Biogen, Bristol Myers Squibb, Celgene, Dermavant, Eli Lilly, EMD Sorono, Janssen, Leo Pharma, Merck, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi, Sun Pharma, and UCB Pharma.

Mitsumasa Kishimoto has received consulting fees and/or honoraria from AbbVie, Amgen, Asahi-Kasei Pharma, Astellas, Ayumi Pharma, BMS, Celgene, Chugai, Daiichi-Sankyo, Eisai, Eli Lilly, Gilead, Janssen, Kyowa Kirin, Novartis, Ono Pharma, Pfizer, Tanabe-Mitsubishi, and UCB Pharma.

Derek Haaland has served on the advisory board/speaker bureau or similar committee for AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi Genzyme, Takeda; has received funding for grants or clinical trials from AbbVie, Adiga Life Sciences, Amgen, Bristol Myers Squibb, Can-Fite Biopharma, Celgene, Eli Lilly, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi-Genzyme, UCB; and has received honoraria or other fees from AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi Genzyme, Takeda, and UCB Pharma.

Koji Kato, Yihan Li, **Yanxi Liu, Jianzhong Liu**, **Ralph Lippe,** and **Peter Wung** are employees of AbbVie and may hold stock or options.

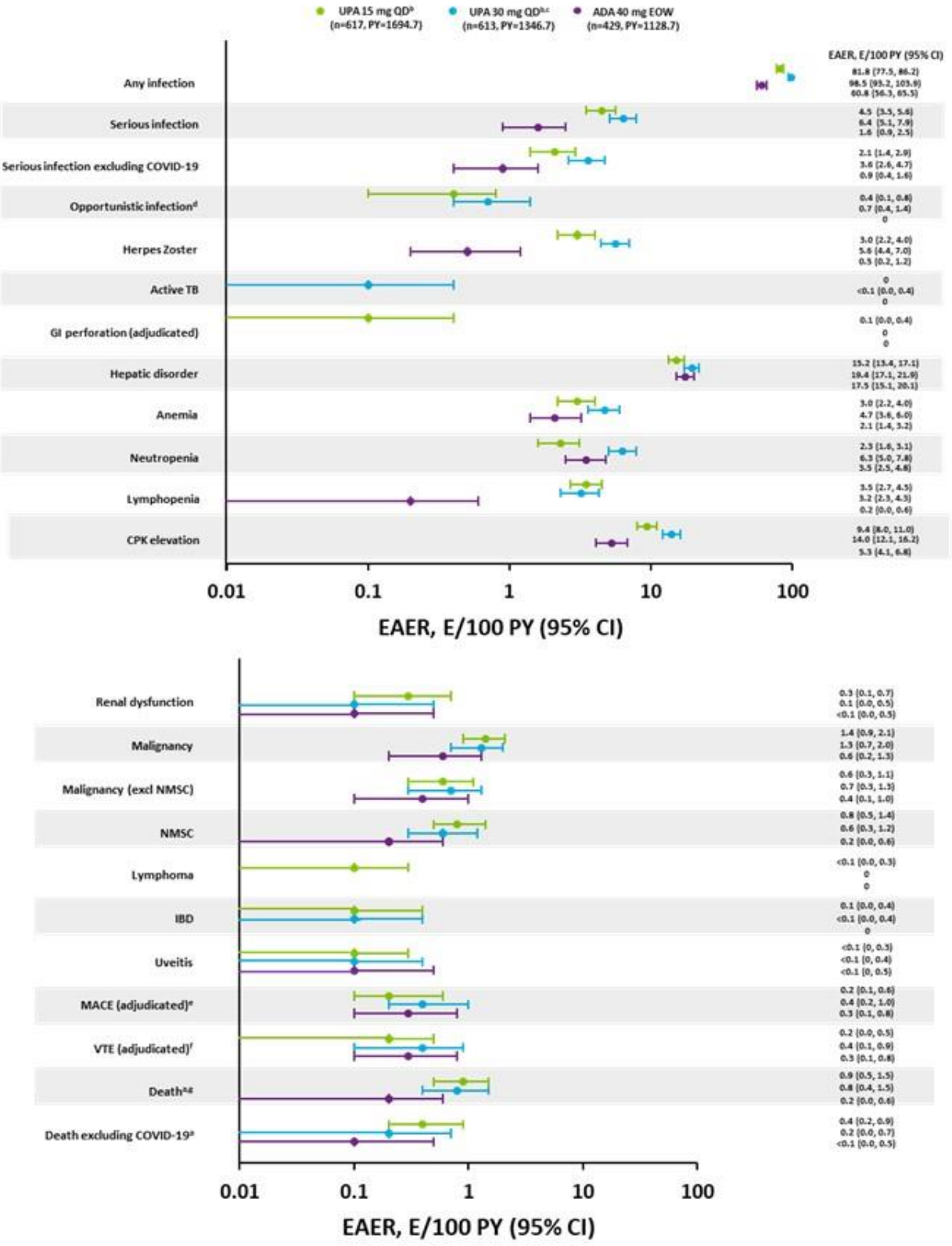
Table. Efficacy endpoints at wk 152

	UPA15 (n=429)		UPA30[a] (n=423)		ADA (n=429)	
Proportion of pts (%)	**NRI**	**AO**	**NRI**	**AO**	**NRI**	**AO**
ACR20/50/70	64.6/52.0/35.9*	89.8/71.6/48.2	63.1/54.1*/35.7	87.9/74.4/47.8	61.1/46.6/28.7	86.2/65.2/39.8
Minimal disease activity	37.5	55.1	43.5*	60.3	35.9	50.2
PASI75/90/100[b]	50.5/42.5/32.2	69.2/58.5/43.4	58.1/46.7/37.6	78.6/63.5/50.9	54.0/40.8/30.3	79.6/59.9/44.6
Resolution of enthesitis by Leeds Enthesitis Index[c]	50.4	75.2	48.9	73.8	46.0	77.0
Resolution of dactylitis by Leeds Dactylitis Index[d]	65.4	95.2	66.1	97.9	65.4	97.1
Change from BL[e]	**MMRM**	**AO**	**MMRM**	**AO**	**MMRM**	**AO**
Health Assessment Questionnaire-Disability Index	-0.51	-0.55	-0.53*	-0.58	-0.45	-0.49
Pt's assessment of pain (numeric rating scale)	-3.3*	-3.5	-3.3*	-3.6	-2.8	-3.0
Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index[f]	-3.09	-3.27	-3.16	-3.54	-2.81	-2.71
Modified total Sharp/van der Heijde score	0.21	0.19	0.05	0.04	0.09	0.09

[a]Following a protocol amendment, all pts on UPA30 switched to UPA15 (earliest switch at wk 104); data are presented by originally randomized group. [b]Pts with psoriasis affecting ≥3% of body surface area at BL. [c]Pts with LEI >0 at BL; resolution LEI=0. [d]Pts with LDI >0 at BL; resolution LDI=0. [e]Data shown as MMRM (least squares mean) and AO (mean). [f]Pts with psoriatic spondylitis at BL. n value ranges: UPA15 (99–429), UPA30 (95–423), ADA (89–429). Nominal *p<0.05 UPA vs ADA.

ACR20/50/70, ≥20%/50%/70% improvement in American College of Rheumatology criteria; ADA, adalimumab; AO, as observed; BL, baseline; MMRM, mixed effect model repeated measurement; NRI, non-responder imputation; PASI75/90/100, ≥75%/90%/100% improvement in Psoriasis Area and Severity Index; pt, patient; UPA15/30, upadacitinib 15/30 mg once daily; wk, week.

Figure. EAERs of Treatment-Emergent Adverse Events[a] through June 13, 2022



[a]Both treatment-emergent and non-treatment-emergent deaths are included. [b]Includes PBO pts who switched to UPA. [c]Following a protocol amendment, all pts on UPA30 were switched to UPA15, with the earliest switch at wk 104. For pts who switched from UPA30 to UPA15, adverse events and exposure to UPA30 were censored at the time of dose switch. [d]Opportunistic infections excluding herpes zoster and TB. [e]Defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke. [f]Includes deep vein thrombosis and pulmonary embolism [fatal and non-fatal]. [g]Deaths: UPA15: 4 COVID-19, 3 COVID-19 pneumonia; 1 septic shock, 1 metastatic lung cancer, 1 pulmonary embolism, 1 sudden cardiovascular death, 1 lower respiratory tract infection, 2 sudden death, 1 road traffic accident, and 1 multiple organ dysfunction syndrome; UPA30: 1 arteriosclerosis of coronary artery, 1 cardiac arrest, 1 interstitial lung disease, 1 COVID-19, 5 COVID-19 pneumonia, 1 myocardial infarction, and 1 circulatory collapse; ADA: 1 COVID-19 pneumonia and 1 road traffic accident.

ADA, adalimumab; CI, confidence interval; CPK, creatine phosphokinase, EAER, exposure-adjusted event rate; EOW, every other week; GI, gastrointestinal; IBD, inflammatory bowel disease; MACE, major adverse cardiovascular events; NMSC, non-melanoma skin cancer; PBO, placebo; PY, patient-years; QD, once daily; TB, tuberculosis; UPA, upadacitinib; VTE, venous thromboembolism; wk, week.

SpA.32

Achievement of low disease activity over 52 weeks in patients with active axial spondyloarthritis on bimekizumab treatment: Results from the phase 3 studies BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2

Xenofon Baraliakos[1], Sofia Ramiro[2], Marina Magrey[3], Martin Rudwaleit[4], Nigil Haroon[5], Carmen Fleurinck[6], Ute Massow[7], Natasha de Peyrecave[6], Thomas Vaux[8], Helena Marzo-Ortega[9], Victoria Navarro-Compán[10]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr University Bochum, Bochum, Deutschland
[2]Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Niederlande
[3]Case Western Reserve University, University Hospitals, Cleveland, Ohio, United States
[4]University of Bielefeld, Klinikum Bielefeld, Bielefeld, Deutschland
[5]University Health Network, Schroeder Arthritis Institute, Department of Medicine/Rheumatology University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
[6]UCB Pharma, Brussels, Belgium
[7]UCB Pharma, Monheim am Rhein, Deutschland
[8]UCB Pharma, Slough, Vereinigtes Königreich
[9]NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust and Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Leeds, Vereinigtes Königreich
[10]Department of Rheumatology, La Paz University Hospital, IdiPaz, Madrid, Spain

---

Introduction:

The recommended treatment target for axial spondyloarthritis (axSpA) is remission/low disease activity (LDA; ASDAS<2.1) according to ASDAS levels.[1] BASDAI remains commonly used in clinical practice, although limited data exist to validate cut-offs.
Bimekizumab (BKZ) is a monoclonal IgG1 antibody that selectively inhibits IL-17F in addition to IL-17A. This study reports achievement of LDA to Week (Wk)52 in the BE MOBILE 1 and 2 phase 3 studies of BKZ in non-radiographic (nr-)axSpA and radiographic (r-)axSpA (i.e. ankylosing spondylitis).[2,3]

Methods:

BE MOBILE 1 (NCT03928704) and 2 (NCT03928743) comprised 16-wk placebo (PBO)-controlled and 36-wk maintenance periods.[3] BE MOBILE 1 (nr-axSpA) patients met ASAS classification criteria and had objective inflammation (assessed by MRI and/or elevated CRP); BE MOBILE 2 (r-axSpA) patients fulfilled modified New York and ASAS criteria. All patients had active disease (BASDAI≥4 and spinal pain≥4 [BASDAI item 2]) at baseline. Patients were randomised to subcutaneous BKZ 160mg every 4-wks (Q4W) or PBO. Patients randomised to PBO switched to BKZ 160mg Q4W from Wk16

('PBO/BKZ').[3] The proportion of patients achieving LDA to Wk52 (definition: ASDAS<2.1 and/or BASDAI<4) are presented (non-responder imputation).

Results:

Overall, 254 patients with nr-axSpA (BKZ: 128; PBO: 126) and 332 with r-axSpA (BKZ: 221, PBO: 111) were randomised. Most had high/very high disease activity (ASDAS≥2.1) at baseline (nr-axSpA: BKZ: 99.2%; PBO: 97.6%; r-axSpA: BKZ: 98.6%; PBO: 100%).

At Wk16, a greater proportion of BKZ vs PBO-treated patients with nr-axSpA achieved ASDAS<2.1 (46.1% vs 19.8%), BASDAI<4 (52.3% vs 31.7%), and both (43.8% vs 19.0%). Separation from PBO was apparent from Wk2 for ASDAS<2.1 and both ASDAS<2.1 and BASDAI<4 (**Figure**). Results were similar for r-axSpA patients (**Figure**).

Achievement of LDA (all cut-offs) was sustained/improved to Wk52 for continuous BKZ and PBO/BKZ switchers in both studies (**Figure**). Achievement of BASDAI<4 was consistently higher than ASDAS<2.1, regardless of treatment arm.

Conclusion:

Across the axSpA spectrum, BKZ resulted in rapid achievement of ASDAS<2.1, BASDAI<4, and both to Wk16 vs PBO; improvements continued to Wk52. Most patients with ASDAS<2.1 achieved BASDAI<4; suggesting ASDAS<2.1 is a more stringent criterion for LDA, relevant for consideration of BKZ in a potential treat-to-target approach for axSpA in daily practice.

References:

1. Smolen J. Ann Rheum Dis. 2018;77:3–17
2. Boel A. Ann Rheum Dis. 2019;78:1545–9
3. Baraliakos X. Arthritis Rheumatol. 2022;74(Suppl 9)

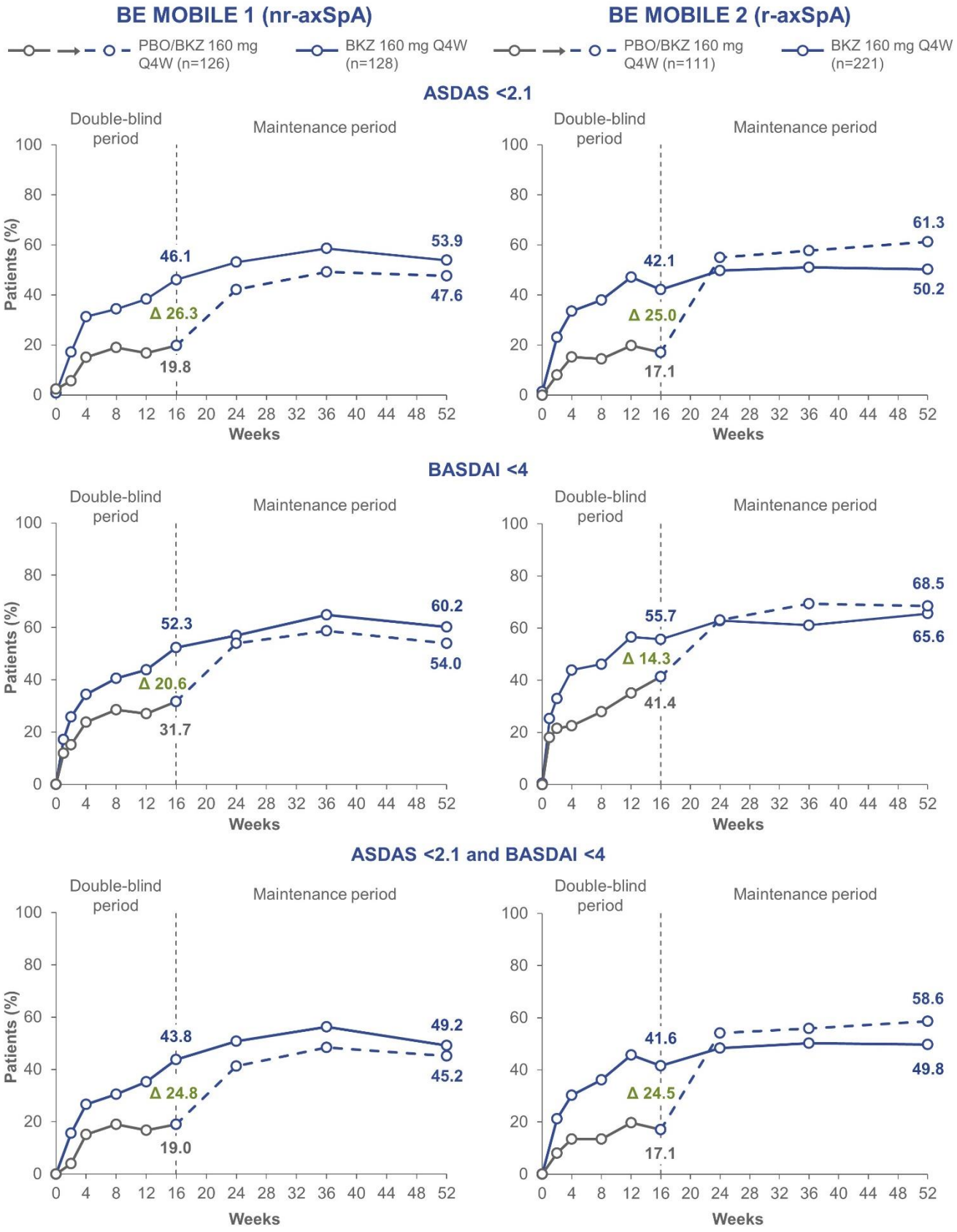
Acknowledgements:

Funded by UCB Pharma. Medical writing support provided by Costello Medical and funded by UCB Pharma.

Disclosure Statement:

XB: Speakers bureau: AbbVie, BMS, Chugai, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; paid instructor for: AbbVie, BMS, Chugai, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; consultancy: AbbVie, BMS, Chugai, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma. **SR**: Research grants from AbbVie, Galapagos, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; Consultant for AbbVie, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi and UCB Pharma. **MM**: Consultancy: AbbVie, BMS, Eli Lilly, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; research grants: AbbVie, BMS and UCB Pharma. **MR**: Speakers bureau: AbbVie, Boehringer Ingelheim, Chugai, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; consultancy: AbbVie, Eli Lilly, Novartis and UCB Pharma. **NH**: Consultancy: AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis and UCB Pharma. **CF, UM, NdP, TV**: Employees of UCB Pharma. **HMO**: Research grants: Janssen, Novartis and UCB. Speaking honoraria and/or consultancy fees: AbbVie, Biogen, Eli Lilly, Janssen, Moonlake, Novartis, Pfizer, Takeda and UCB Pharma. **VNC**: Speakers bureau: AbbVie, Eli Lilly, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; consultancy: AbbVie, Eli Lilly, Galapagos, MoonLake, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; research grants from AbbVie and Novartis.

Figure. Proportion of pts achieving ASDAS <2.1, BASDAI <4, or both, over 52 wks in BE MOBILE 1 and 2 [NRI]



Randomised set. ASDAS <2.1 indicates LDA.

Abbreviations: ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BKZ: bimekizumab; LDA: low disease activity; nr-axSpA: non-radiographic axial spondyloarthritis; NRI: non-responder imputation; PBO: placebo; pts: patients; Q4W: every 4 weeks; r-axSpA: radiographic axial spondyloarthritis; wks: weeks.

SpA.33

Bimekizumab maintained improvements in efficacy endpoints and had a consistent safety profile through 52 weeks in patients with non-radiographic and radiographic axial spondyloarthritis: Results from two parallel phase 3 studies

Carmen Fleurinck[10], Walter P. Maksymowych[4], Alicia M. Ellis[8], Marga Oortgiesen[8], Huji Xu[7], Atul Deodhar[2], Tetsuya Tomita[6], Lianne S. Gensler[12], Julie Shepherd-Smith[11], Désirée van der Heijde[3], Ute Massow[9], Marina Magrey[5], Xenofon Baraliakos[1], Tom Vaux[11], Alexander Marten[9]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-University Bochum, Bochum, Deutschland
[2]Oregon Health & Science University, Portland, United States
[3]Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Niederlande
[4]Department of Medicine, University of Alberta, Alberta, Canada
[5]Case Western Reserve University, University Hospitals, Cleveland, United States
[6]Graduate School of Health Science, Morinomiya University of Medical Science, Osaka City, Japan
[7]Department of Rheumatology and Immunology, Shanghai Changzheng Hospital, Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai, China
[8]UCB Pharma, Morrisville, United States
[9]UCB Pharma, Monheim am Rhein, Deutschland
[10]UCB Pharma, Brussels, Belgium
[11]UCB Pharma, Slough, Vereinigtes Königreich
[12]Department of Medicine, Division of Rheumatology, University of California, San Francisco, United States

---

Introduction:
Bimekizumab (BKZ), a monoclonal IgG1 antibody that selectively inhibits IL-17F in addition to IL 17A, met all primary/secondary endpoints at Week (Wk)16 in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) and radiographic axSpA (r-axSpA; i.e., ankylosing spondylitis), in the parallel phase 3 BE MOBILE 1 and 2 studies, respectively.[1,2] This study assesses efficacy and safety of BKZ in these patients up to Wk52.

Methods:
BE MOBILE 1 (NCT03928704) and 2 (NCT03928743) both involved 16-wk placebo (PBO)-controlled and 36-wk maintenance period.[1,2] Patients were randomised to subcutaneous BKZ 160mg Q4W or to PBO/BKZ from Wk16.

Results:
220/254 (86.6%) randomised patients with nr-axSpA and 298/332 (89.8%) with r-axSpA completed Wk52. Efficacy was sustained to Wk52 in both studies (**Table**). ASAS40 responses in BKZ-randomised patients increased from Wk16 (nr-axSpA: 47.7%; r-axSpA: 44.8%; non-responder imputation [NRI]) to Wk52 (60.9%; 58.4%; NRI) with high levels of efficacy across TNFi-naïve and TNFi-IR populations

(**Table**). At Wk52, ASDAS<2.1 was achieved by 61.6% and 57.1%, and ASDAS<1.3 by 25.2% and 23.4%, of BKZ-randomised patients with nr-axSpA and r-axSpA, respectively (**Figure**). Wk16 reductions from baseline in objective signs of inflammation (MRI, hs-CRP), and improvements in function (BASFI) and ASQoL, were maintained through 52wks. Efficacy at Wk52 was similar in PBO/BKZ-treated and BKZ-randomised patients (**Table**).
At Wk52, 75.0% (183/244) of patients with nr-axSpA and 75.5% (249/330) of patients with r-axSpA had ≥1 treatment-emergent adverse event (TEAE) on BKZ; the most frequent (% patients) TEAEs by preferred term (MedDRA v19.0) were nasopharyngitis (nr-axSpA: 12.3%; r-axSpA 9.1%) and upper respiratory tract infection (9.4%; 6.4%); few COVID-19 infections were reported (7.0%; 2.1%). Incidence (patients/100-patient years) of serious TEAEs were low (4.4; 7.1); no major adverse cardiovascular events, active tuberculosis cases, serious COVID-19 infections, or deaths were reported. Most incidences of fungal infection (19.6; 14.9; none serious or systemic) were Candida (12.8; 8.3) and mild to moderate; two patients in both studies discontinued the study due to Candida infections. Incidence of IBD (1.0; 1.0) and uveitis (1.5; 2.4) were low.

Conclusion:
Across the axSpA spectrum, BKZ resulted in sustained efficacy to Wk52. No new safety signals were observed, consistent with the Wk24 safety profile.[1,2]

References:

1. Deodhar A. Ann Rheum Dis 2022;81:772–3
2. van der Heijde D. Ann Rheum Dis 2022;81:12–3

Acknowledgements:
Funded by UCB Pharma. Medical writing support provided by Costello Medical and funded by UCB Pharma.

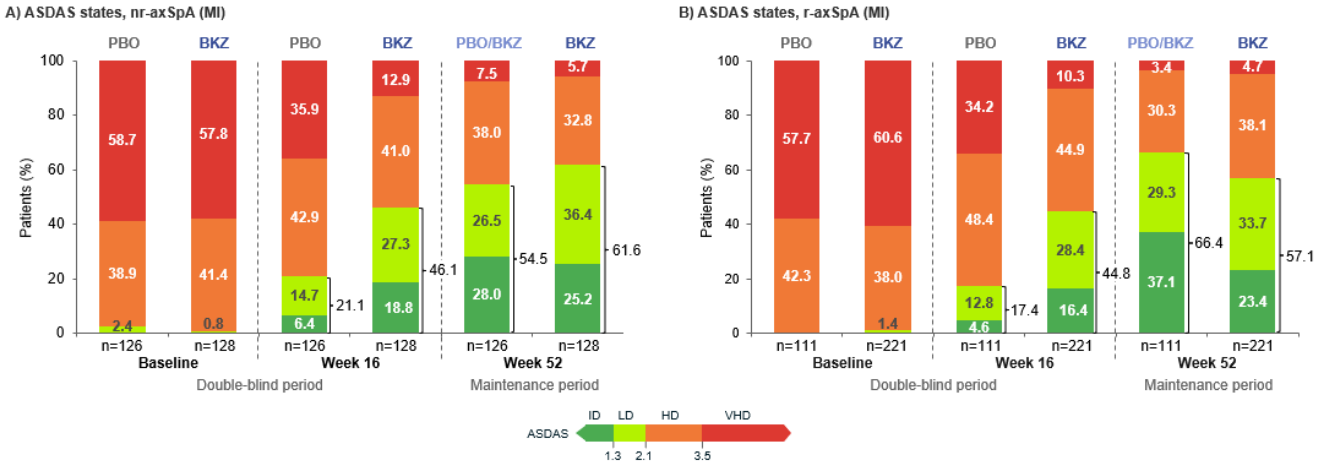
Disclosure Statement:
XB: Speakers bureau for AbbVie, BMS, Chugai, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; paid instructor for AbbVie, BMS, Chugai, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; consultant for AbbVie, BMS, Chugai, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma. **AD**: Speakers bureau for Janssen, Novartis and Pfizer; consultant for AbbVie, Amgen, Aurinia, BMS, Eli Lilly, Janssen, MoonLake, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; grant/research support from AbbVie, **BMS**, Celgene, Eli Lilly, MoonLake, Novartis, Pfizer and UCB Pharma. **DvdH**: Consultant for AbbVie, Bayer, BMS, Cyxone, Eisai, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; director of Imaging Rheumatology BV. **MM**: Consultant for AbbVie, BMS, Eli Lilly, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; research grants from AbbVie and UCB Pharma. **WPM**: Honoraria/consulting fees from AbbVie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; research grants from AbbVie, Pfizer and UCB Pharma; educational grants from AbbVie, Janssen, Novartis and Pfizer; Chief Medical Officer for CARE ARTHRITIS. **TT**: Consultant for AbbVie, Eli Lilly, Gilead, Novartis and Pfizer; speaker fees: AbbVie, Astellas, BMS, Eisai, Eli Lilly, Janssen, Kyowa Kirin, Mitsubishi-Tanabe, Novartis and Pfizer. **HX**: Speaker for AbbVie, Janssen, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; consultant for AbbVie, Beigene, BioMap, IASO, Pfizer and UCB Pharma; clinical investigator for Peking-Tsinghua Center for Life Sciences. **MO**: Employee and stockholder of UCB Pharma. **UM, CF, AME, TV, JSS, AM**: Employees of UCB Pharma. **LSG**: Grants from Novartis and UCB Pharma paid to institution; consulting fees from AbbVie, Acelyrin, Eli Lilly, Fresenius Kabi, Janssen, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma.

Table. Efficacy at Week 52

Mean (SE), unless stated	BE MOBILE 1		BE MOBILE 2	
	PBO→BKZ N=126	BKZ N=128	PBO→BKZ N=111	BKZ N=221
ASAS40 [NRI] n (%)	64 (50.8)	78 (60.9)	76 (68.5)	129 (58.4)
ASAS40 in TNFi-naïve [NRI] n (%)	58 (53.2)[a]	73 (61.9)[b]	67 (71.3)[c]	108 (58.7)[d]
ASAS40 in TNFi-IR[e] [NRI] n (%)	6 (35.3)[f]	5 (50.0)[g]	9 (52.9)[f]	21 (56.8)[h]
ASAS20 [NRI] n (%)	88 (69.8)	94 (73.4)	89 (80.2)	158 (71.5)
ASAS PR [NRI] n (%)	38 (30.2)	38 (29.7)	41 (36.9)	66 (29.9)
ASAS 5/6 [NRI] n (%)	65 (51.6)	71 (55.5)	74 (66.7)	124 (56.1)
BASDAI CfB [MI]	–3.5 (0.2)	–3.9 (0.2)	–4.0 (0.2)	–3.6 (0.1)
BASFI CfB [MI]	–2.6 (0.2)	–3.0 (0.2)	–2.8 (0.2)	–2.8 (0.1)
ASDAS-MI [NRI] n (%)	37 (29.4)	47 (36.7)	49 (44.1)	71 (32.1)
Nocturnal spinal pain CfB [MI]	–4.1 (0.2)	–4.3 (0.3)	–4.6 (0.3)	–4.1 (0.2)
ASQoL CfB [MI]	–5.3 (0.4)	–5.9 (0.4)	–5.6 (0.4)	–5.7 (0.3)
SF-36 PCS CfB [MI]	11.4 (0.9)	12.2 (0.9)	12.3 (0.9)	12.0 (0.6)
BASMI CfB [MI]	–0.4 (0.1)	–0.6 (0.1)	–0.7 (0.1)	–0.7 (0.1)
Total resolution of enthesitis[i] [NRI] n (%)	41 (44.6)[j]	51 (54.3)[c]	31 (46.3)[k]	67 (50.8)[l]
ASDAS-CRP CfB [MI]	–1.6 (0.1)	–1.8 (0.1)	–1.9 (0.1)	–1.7 (0.1)
SPARCC MRI SIJ score CfB [OC][m] Mean (SD)	–6.4 (10.7)[n]	–7.6 (10.5)[o]	–2.8 (6.1)[p]	–4.7 (8.2)[q]
Berlin MRI spine score CfB [OC][m] Mean (SD)	–0.4 (2.0)[k]	–0.7 (2.5)[r]	–2.1 (3.4)[p]	–2.4 (3.9)[s]
hs-CRP, mg/L [MI] Median	2.2	1.7	2.0	2.3

RS. n: [a]109, [b]118, [c]94, [d]184; [e]Max 1 TNFi; n: [f]17, [g]10, [h]37; [i]MASES=0 in patients with MASES >0 at BL; n: [j]92, [k]67; [l]132; [m]MRI sub-study; n: [n]70, [o]82, [p]48, [q]90, [r]79, [s]89.

Figure. ASDAS states over time



RS. Data reported using MI.

Abbreviations:

ASAS20/40: Assessment of SpondyloArthritis international Society 20/40 response; ASAS 5/6: ASAS 5/6 response; ASAS PR: ASAS partial remission; ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-reactive protein; ASDAS-MI: ASDAS major improvement; ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BKZ: bimekizumab; BL: baseline; CfB: change from baseline; CRP: C-reactive protein; HD: high disease; hs-CRP: high sensitivity-CRP; ID: inactive disease; LD: low disease; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; MI: multiple imputation; MRI: magnetic resonance imaging; n: number; nr-axSpA: non-radiographic axial spondyloarthritis; NRI: non-responder imputation; OC: observed case; PBO: placebo; r-axSpA: radiographic axial spondyloarthritis; Q4W: every four weeks; RS: randomised set; SD: standard deviation; SE: standard error; SF-36 PCS: Short Form-36 Physical Component Summary; SIJ: Sacroiliac Joints; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; TNFi: tumour necrosis factor inhibitor; Wk: week; VHD: very high disease activity.

SpA.34

Bimekizumab efficacy and safety in biologic bDMARD-naïve patients with psoriatic arthritis was consistent with or without methotrexate: 52-week results from the phase 3 active-reference study BE OPTIMAL

M. Elaine Husni[4], Barbara Ink[7], Jason Coarse[8], Iain B. McInnes[1], Jason Eells[7], Philip J. Mease[10], Alice B. Gottlieb[12], Wojciech Dombrowsky[9], Frank Behrens[2], Yoshiya Tanaka[5], Richard B. Warren[11], Lars E. Kristensen[6], Rajan Bajracharya[7], Laure Gossec[3]

[1]College of Medical Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Vereinigtes Königreich
[2]Division of Rheumatology, University Hospital and Fraunhofer Institute for Translational Medicine & Pharmacology ITMP, Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases CIMD, Goethe University, Frankfurt am Main, Deutschland
[3]Sorbonne Université, and AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France
[4]Department of Rheumatic and Immunologic Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, United States
[5]The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Kitakyushu, Fukuoka, Japan
[6]The Parker Institute, Copenhagen University Hospital, Bispebjerg and Frederiksberg, Denmark
[7]UCB Pharma, Slough, Vereinigtes Königreich
[8]UCB Pharma, Morrisville, North Carolina, United States
[9]UCB Pharma, Monheim am Rhein, Deutschland
[10]Swedish Medical Center and Providence St. Joseph Health, University of Washington, Seattle, Washington, United States
[11]Dermatology Centre, Salford Royal NHS Foundation Trust, Manchester NIHR Biomedical Research Centre, The University of Manchester, Manchester, Vereinigtes Königreich
[12]Department of Dermatology, The Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, Vereinigtes Königreich

---

Introduction:

In psoriatic arthritis (PsA), understanding long-term efficacy and safety of biologic monotherapy or therapy in combination with ongoing methotrexate (MTX) is important. Studies have shown reduced efficacy of tumour necrosis factor inhibitors without MTX than with MTX.[1] Bimekizumab (BKZ), a monoclonal IgG1 antibody that selectively inhibits IL-17F in addition to IL-17A, has shown efficacy and tolerability to 52 weeks (wks) in patients with PsA.[2]
Here, we report BKZ efficacy and safety to Wk52 from the phase 3 study BE OPTIMAL in bDMARD-naïve patients with PsA, with or without ongoing concomitant MTX.

Methods:

BE OPTIMAL (NCT03895203) comprised a 16-wk double-blind placebo (PBO)-controlled period and 36-wk active treatment-blind period. Patients were randomised 3:2:1 subcutaneous BKZ 160 mg every 4 wks (Q4W):PBO:reference arm (adalimumab [ADA] 40 mg Q2W). From Wk16, PBO patients received BKZ 160 mg Q4W. Patients could not adjust their background medication during the 16-wk PBO-controlled period. Efficacy and safety were evaluated by concomitant MTX use at baseline. Missing data were imputed using non-responder (discrete) or multiple (continuous) imputation.

Results:

761/852 (89.3%) patients completed Wk52 (+ MTX: 454/497 [91.3%], – MTX: 307/355 [86.5%]). Baseline characteristics were generally similar +/– MTX: mean age 48.1 vs 49.4 years, BMI 29.1 vs 29.4 kg/m^2, 5.7 vs 6.2 years since diagnosis, 47.3% vs 46.2% male, 49.5% vs 50.4% with psoriasis affecting ≥3% body surface area. To Wk52, the proportion of BKZ-randomised patients who achieved American College of Rheumatology (ACR)50, complete skin clearance (Psoriasis Area and Severity Index [PASI]100) and minimal disease activity (MDA) were similar regardless of baseline MTX use. Fewer patients receiving ADA – MTX achieved ACR50 or MDA at Wk52 compared to ADA + MTX (**Figure**). Other Wk52 efficacy responses on BKZ were generally of a similar magnitude +/– MTX (**Table**). To Wk52, patients with ≥1 treatment-emergent adverse event +/– MTX: PBO/BKZ 124/158 (78.5%) vs 89/113 (78.8%), BKZ 214/252 (84.9%) vs 150/179 (83.8%), ADA 63/82 (76.8%) vs 50/58 (86.2%).

Conclusion:

BKZ demonstrated consistent sustained clinical efficacy across disease manifestations to Wk52 in bDMARD-naïve patients with PsA, irrespective of concomitant MTX. BKZ was well tolerated in patients with PsA with or without MTX.

References:

1. Smolen JS. Rheumatol Ther 2020;7:1021–35.
2. Ritchlin C. Arthritis Rheumatol 2022;74(S9).

Acknowledgements:

This study was funded by UCB Pharma. Medical writing support was provided by Costello Medical, funded by UCB Pharma.

Disclosure Statement:

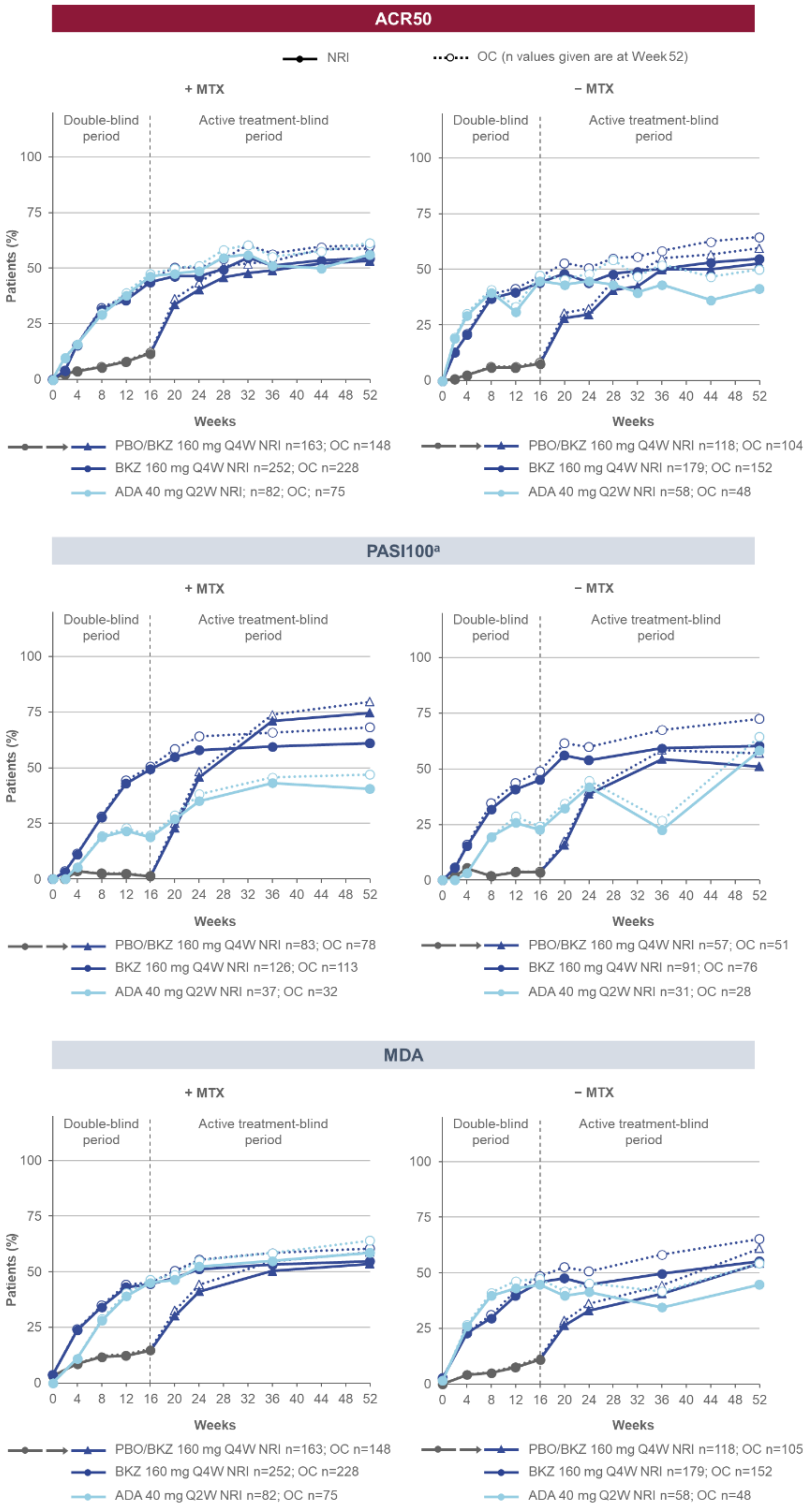
IBM: Consulting fees and honoraria from AbbVie, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Cabaletta, Causeway Therapeutics, Celgene, Eli Lilly, Evelo, Janssen, MoonLake, Novartis and UCB Pharma; Research support from BMS, Boehringer, Celgene, Ingelheim, Janssen, Novartis and UCB Pharma. **PJM:** Research grants from AbbVie, Amgen, BMS, Eli Lilly, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer, Sun Pharma and UCB Pharma; consultancy fees from AbbVie, Acelyrin, Aclaris, Amgen, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, MoonLake Pharma, Novartis, Pfizer, Sun Pharma and UCB Pharma; speakers bureau from AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer and UCB Pharma.**YT:** Speaking fees and/or honoraria from AbbVie, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Chugai, Daiichi-Sankyo, Eisai, Eli Lilly, Gilead, GSK, Mitsubishi-Tanabe and Pfizer; research grants from AbbVie, Asahi-Kasei, Boehringer Ingelheim, Chugai, Daiichi-Sankyo, Eisai and Takeda.**FB:** Consultant and/or speaker and/or investigator for AbbVie, Affibody, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Chugai, Eli Lilly, Genzyme, GSK, Janssen, MoonLake, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz and Sanofi.**LG:** Research grants from Sandoz and UCB Pharma; consulting fees from AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz and UCB Pharma. **MEH:** Advisory board member and consultant for AbbVie, Amgen, BMS, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer and UCB Pharma. **LEK:** Grant/research support from AbbVie, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk and UCB Pharma; speaking fees from/consultant for AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Eli Lilly, Gilead, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma. **RBW:** Consulting fees from AbbVie, Almirall, Amgen, Arena, Astellas, Avillion, Biogen, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Eli Lilly, GSK, Janssen, LEO Pharma, Novartis, Pfizer, Sanofi and UCB Pharma; research grants to his institution from AbbVie, Almirall, Janssen, LEO Pharma, Novartis, and UCB Pharma; honoraria from Astellas, DiCE, GSK and Union. RBW is supported by the NIHR Manchester Biomedical Centre. **BI:** Employee and stockholder of UCB Pharma; stockholder of AbbVie and GSK. **RB, JC, JE:** Employees and stockholders of UCB Pharma. **ABG:** Honoraria as an advisory board member, non-promotional speaker or consultant for Amgen, AnaptysBio, Avotres Therapeutics, BMS, Boehringer Ingelheim, Dermavant, DICE Therapeutics, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi, Sun Pharma, UCB Pharma and Xbiotech (stock options for an RA project); research/educational grants from AnaptysBio, Bristol Myers Squibb, MoonLake Immunotherapeutics, Novartis, and UCB Pharma; all funds go to the Icahn School of Medicine at Mount Sinai.

Table. Wk52 efficacy endpoints for patients +/– MTX

Endpoint	PBO/BKZ 160 mg Q4W N=281		BKZ 160 mg Q4W N=431		Reference Arm (ADA 40 mg Q2W) N=140	
	+ MTX n=163	– MTX n=118	+ MTX n=252	– MTX n=179	+ MTX n=82	– MTX n=58
ACR20 [NRI], n (%)	113 (69.3)	78 (66.1)	184 (73.0)	123 (68.7)	65 (79.3)	37 (63.8)
ACR70 [NRI], n (%)	60 (36.8)	41 (34.7)	96 (38.1)	73 (40.8)	36 (43.9)	17 (29.3)
PASI75[a] [NRI], n (%)	71 (85.5)	48 (84.2)	105 (83.3)	72 (79.1)	23 (62.2)	22 (71.0)
PASI90[a] [NRI], n (%)	67 (80.7)	39 (68.4)	89 (70.6)	66 (72.5)	20 (54.1)	21 (67.7)
VLDA [NRI], n (%)	35 (21.5)	27 (22.9)	72 (28.6)	53 (29.6)	25 (30.5)	14 (24.1)
ACR50+PASI100[a] [NRI], n (%)	43 (51.8)	22 (38.6)	61 (48.4)	41 (45.1)	12 (32.4)	12 (38.7)
HAQ-DI CfB [MI], mean (SE)	−0.37 (0.04)	−0.37 (0.05)	−0.30 (0.03)	−0.38 (0.04)	−0.49 (0.06)	−0.30 (0.08)
Enthesitis resolution[b] [NRI], n (%)	24 (66.7)	20 (58.8)	53 (64.6)	34 (55.7)	11 (61.1)	10 (55.6)
Dactylitis resolution[c] [NRI], n (%)	18 (81.8)	11 (100.0)	21 (75.0)	24 (85.7)	4 (80.0)	4 (66.7)
Nail psoriasis resolution[d] [NRI], n (%)	68 (73.9)	43 (67.2)	100 (68.5)	60 (61.2)	24 (57.1)	21 (63.6)

Randomised set. [a]In patients with baseline psoriasis ≥3% BSA; + MTX: PBO/BKZ n=83; BKZ n=126; ADA n=37; – MTX: PBO/BKZ n=57; BKZ n=91; ADA n=31. [b]In patients with baseline enthesitis (LEI >0); + MTX: PBO/BKZ n=36; BKZ n=82; ADA n=18; – MTX: PBO/BKZ n=34; BKZ n=61; ADA n=18. [c]In patients with baseline dactylitis (LDI >0); + MTX: PBO/BKZ n=22; BKZ n=28; ADA n=5; – MTX: PBO/BKZ n=11; BKZ n=28; ADA n=6. [d]In patients with baseline nail psoriasis (mNAPSI >0); + MTX: PBO/BKZ n=92; BKZ n=146; ADA n=42; – MTX: PBO/BKZ n=64; BKZ n=98; ADA n=33.

Figure. Patients achieving ACR50, PASI100 and MDA to Wk52 [NRI and OC]



Randomised set. ACR50 at Wk16 was the primary endpoint for BE OPTIMAL. [a]In patients with baseline psoriasis ≥3% BSA.

Abbreviations: ACR: American College of Rheumatology; ACR50: >50% improvement in ACR criteria; ADA: adalimumab; bDMARD: biologic disease modifying antirheumatic drug; BKZ: bimekizumab; BMI: body mass index; BSA: body surface area; CfB: change from baseline; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LDI: Leeds Dactylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MDA: minimal disease activity; MI: multiple imputation; mNAPSI: modified Nail Psoriasis Severity Index; MTX: methotrexate; NRI: non-responder imputation; OC: observed case; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PASI100: 100% improvement in PASI; PBO: placebo; PsA: psoriatic arthritis; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; SE: standard error; VLDA: very low disease activity; Wk: week.

SpA.35

Bimekizumab reduced MRI inflammatory lesions in patients with axial spondyloarthritis: Week 52 results from the BE MOBILE 1 and 2 phase 3 studies

Xenofon Baraliakos[1], Victoria Navarro-Compán[2], Denis Poddubnyy[3], Maureen Dubreuil[4], Alexander Bennett[5], Lennart Jans[6], Ute Massow[7], Carmen Fleurinck[8], Thomas Vaux[9], Alicia M. Ellis[10], Natasha de Peyrecave[8], Walter P. Maksymowych[11]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-University Bochum, Bochum, Deutschland
[2]La Paz University Hospital, Department of Rheumatology, IdiPaz, Madrid, Spain
[3]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology, Berlin, Deutschland
[4]Boston University School of Medicine, Department of Rheumatology, Massachusetts, United States
[5]Defence Medical Rehabilitation Centre, Academic Department of Military Rehabilitation, Stanford Hall, Loughborough, Vereinigtes Königreich
[6]Ghent University Hospital, Department of Radiology, Ghent, Belgium
[7]UCB Pharma, Monheim am Rhein, Deutschland
[8]UCB Pharma, Brussels, Belgium
[9]UCB Pharma, Slough, Vereinigtes Königreich
[10]UCB Pharma, Raleigh, North Carolina, United States
[11]University of Alberta, Department of Medicine, 568 Heritage Building, Edmonton, Alberta, Canada

---

Introduction:

Bimekizumab (BKZ), a monoclonal IgG1 antibody that selectively inhibits interleukin (IL)-17F in addition to IL-17A, has demonstrated sustained efficacy up to Week (Wk) 52 in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) and radiographic axSpA (r-axSpA).[1,2]
Here, the impact of BKZ on MRI inflammation of the sacroiliac joints (SIJ) and spine to Wk52 in the phase 3 BE MOBILE 1 (nr-axSpA) and BE MOBILE 2 (r-axSpA) studies, is reported.

Methods:

BE MOBILE 1 (NCT03928704) and 2 (NCT03928743) study designs have been reported previously.1 MRI inflammation scores (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada [SPARCC] SIJ and ASspiMRI-a Berlin modification ['Berlin spine']) were assessed at baseline, Wk16 and Wk52 via central reading by two independent readers with an adjudicator, and were measured in the subset of patients in the MRI sub-studies. We report observed case mean absolute SPARCC SIJ and Berlin spine scores and the proportion of patients with SIJ/spine inflammation at baseline achieving MRI remission (SPARCC SIJ<2; Berlin spine≤2)[3] to Wk52.

Results:

At baseline, 60% of patients with nr-axSpA (152/254) and 42% of patients with r-axSpA (138/332) had SPARCC SIJ assessments in the MRI sub-studies; 57% (146/254) and 41% (137/332) of patients had Berlin spine assessments, respectively.
At baseline, mean SPARCC SIJ and Berlin spine scores were comparable between treatment arms (**Figure**). Reductions in mean SPARCC SIJ and Berlin spine scores at Wk16 were maintained to Wk52 for continuous BKZ patients; patients who switched from placebo (PBO) to BKZ at Wk16 (PBO-switcher) reached similar levels of improvement to continuous BKZ patients at Wk52 (**Figure**). Among patients with baseline SIJ inflammation, a greater proportion of BKZ- vs PBO-randomised patients achieved SPARCC SIJ remission at Wk16; a similar pattern was observed for patients with baseline spine inflammation, with a greater proportion of BKZ- vs PBO-randomised patients achieving Berlin spine remission at Wk16 (**Table**). The proportion of continuous BKZ and PBO-switcher patients achieving MRI remission largely improved to Wk52 (**Table**).

Conclusion:

Across the axSpA spectrum, dual inhibition of IL-17A and IL-17F with BKZ resulted in a reduction in MRI inflammation of the SIJ and spine, and increased proportions of patients achieving MRI remission at Wk52.

References:

1. Baraliakos X. Arthritis Rheumatol 2022;74 (suppl 9, abstract L14)
2. Boel A. Ann Rheum Dis 2019;78:1545–9
3. van der Heijde D. Ann Rheum Dis 2018;77:699–705

Acknowledgements:

This study was funded by UCB Pharma. Medical writing support was provided by Costello Medical and funded by UCB Pharma.

Disclosure Statement:

XB: Speakers bureau for AbbVie, BMS, Chugai, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; paid instructor for AbbVie, BMS, Chugai, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; consultant for AbbVie, BMS, Chugai, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma. **VNC**: Speakers bureau for AbbVie, Eli Lilly, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; consultant for AbbVie, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; research grants/research support from AbbVie and Novartis. **DP**: Speaker for AbbVie, BMS, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; consultant for AbbVie, Biocad, Eli Lilly, Gilead, GSK, MoonLake, MSD, Novartis, Pfizer, Samsung Bioepis and UCB Pharma; grant/research support from AbbVie, Eli Lilly, MSD, Novartis and Pfizer. **MD**: Educational from Pfizer paid to institution; consultant for Amgen and UCB Pharma. **AB**: Speakers bureau for AbbVie, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; paid instructor for AbbVie, Biogen, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; research grants from Pfizer. **LJ**: Speakers bureau for AbbVie, Eli Lilly, Novartis and UCB Pharma. **UM, CF, TV, AME, NdP**: Employees of UCB Pharma. **WPM**: Honoraria/consulting fees from AbbVie, BMS, Boehringer-

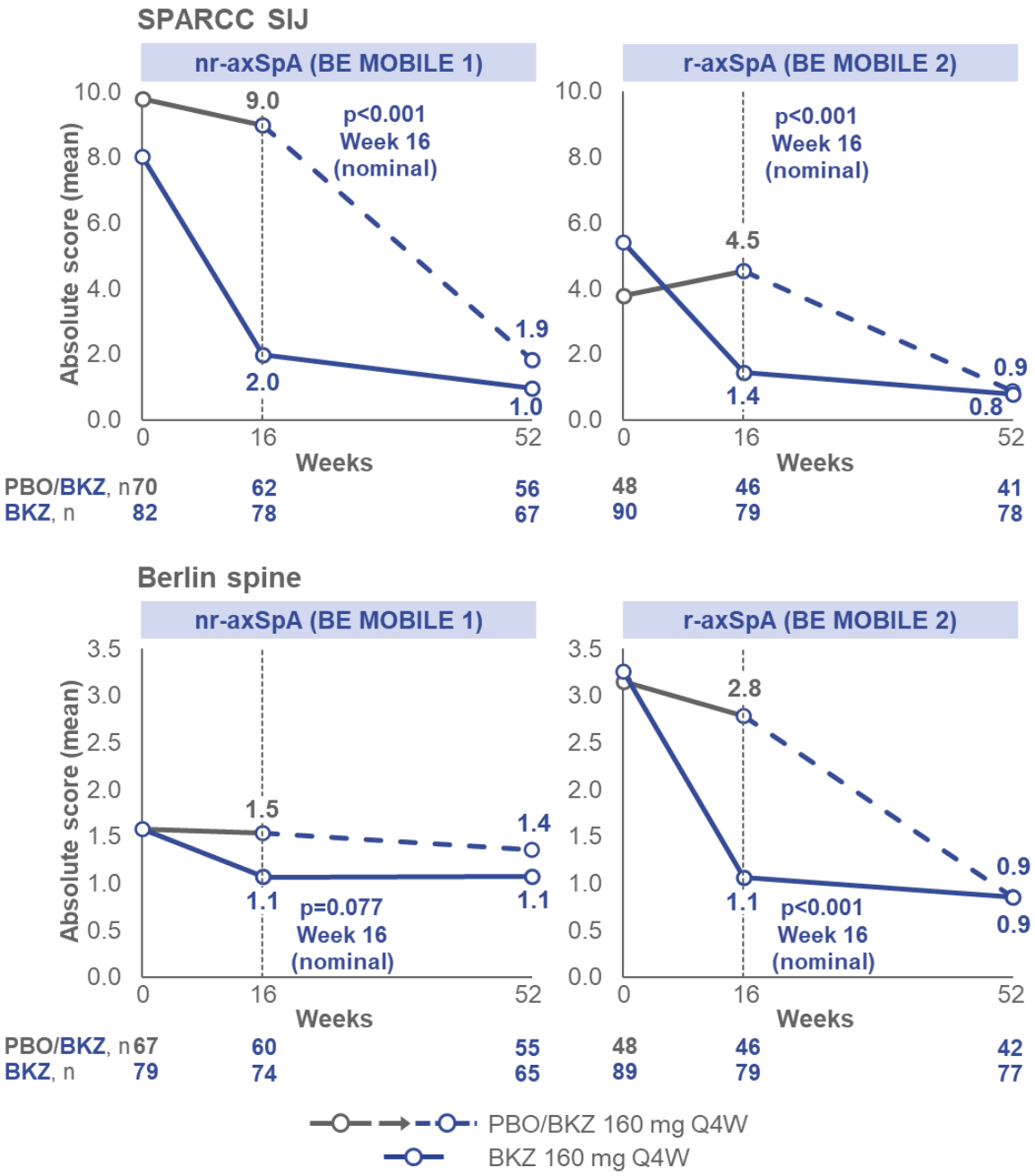
Ingelheim, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; research grants from AbbVie, Pfizer and UCB Pharma; educational grants from AbbVie, Janssen, Novartis and Pfizer; Chief Medical Officer for CARE ARTHRITIS.

Table. Proportion of patients with inflammation of the SIJ/spine at baseline achieving MRI remission [OC]

		Week 16		Week 52	
n/N (%)		PBO	BKZ 160 mg Q4W	PBO→ BKZ 160 mg Q4W	BKZ 160 mg Q4W
SPARCC SIJ remission[a]	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)	9/42 (21.4)	30/48 (62.5)	20/35 (57.1)	32/40 (80.0)
	BE MOBILE 2 (r-axSpA)	4/21 (19.0)	23/41 (56.1)	12/18 (66.7)	28/37 (75.7)
Berlin spine remission[b]	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)	1/12 (8.3)	8/15 (53.3)	3/11 (27.3)	6/15 (40.0)
	BE MOBILE 2 (r-axSpA)	2/18 (11.1)	23/31 (74.2)	10/16 (62.5)	23/30 (76.7)

Randomised set (includes only patients in MRI sub-studies). [a]SPARCC SIJ <2, assessed in the subgroup of patients with SPARCC SIJ ≥2 at baseline; [b]Berlin spine ≤2, assessed in the subgroup of patients with Berlin spine >2 at baseline. SPARCC SIJ and Berlin spine scores range from 0–72 and 0–69, respectively, with lower scores indicating less inflammation. BKZ: bimekizumab; MRI: magnetic resonance imaging; nr axSpA: non-radiographic axial spondyloarthritis; OC: observed case; PBO: placebo; Q4W: every four weeks; r-axSpA: radiographic axial spondyloarthritis; SIJ: sacroiliac joint; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.

Figure. Mean MRI inflammation scores up to Week 52 in patients with nr-axSpA and r-axSpA [OC]



Randomised set (includes only patients in MRI sub-studies).

Abbreviations:

BKZ: bimekizumab; IL: interleukin; MRI: magnetic resonance imaging; nr-axSpA: non-radiographic axial spondyloarthritis; OC: observed case; PBO: placebo;
Q4W: every four weeks; r-axSpA: radiographic axial spondyloarthritis; SIJ: sacroiliac joint; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; wk: week

SpA.36

Sustained efficacy of bimekizumab treatment assessed using composite disease activity measures in patients with psoriatic arthritis and prior inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors: Results from the phase 3 BE COMPLETE study and its open-label extension up to 1 year

Alice B. Gottlieb[5], Rajan Bajracharya[8], Wojciech Dombrowsky[11], Richard B. Warren[7], Iain B. McInnes[3], Joseph F. Merola[10], Laura C. Coates[1], Robert Landewé[2], Ana-Maria Orbai[6], Barbara Ink[8], Christopher T. Ritchlin[4], Jason Coarse[9]

[1]Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Diseases, University of Oxford and Oxford Biomedical Research Centre, Oxford University Hospitals NHS Trust, Oxford, Vereinigtes Königreich
[2]Amsterdam Rheumatology & Clinical Immunology Center, Amsterdam, and Zuyderland MC, Heerlen, Niederlande
[3]College of Medical Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Vereinigtes Königreich
[4]Allergy, Immunology & Rheumatology Division, University of Rochester Medical School, Rochester, New York, United States
[5]Department of Dermatology, The Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, United States
[6]Division of Rheumatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, United States
[7]Dermatology Centre, Salford Royal NHS Foundation Trust, Manchester NIHR Biomedical Research Centre, The University of Manchester, Manchester, Vereinigtes Königreich
[8]UCB Pharma, Slough, Vereinigtes Königreich
[9]UCB Pharma, Morrisville, North Carolina, United States
[10]Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, United States
[11]UCB Pharma, Monheim am Rhein, Deutschland

Introduction:

Psoriatic arthritis (PsA) is characterised by heterogeneous joint and skin manifestations. Comprehensive treatment efficacy is best captured by assessing a spectrum of affected domains using composite outcome measures.[1] Bimekizumab (BKZ) selectively inhibits interleukin (IL)-17F in addition to IL-17A, and has demonstrated superior efficacy and tolerability to 16 weeks (wks) vs placebo (PBO) in patients with active PsA in phase 3 studies.[2,3]
Here, we assess long-term efficacy of BKZ on disease activity using composite outcome measures in patients with active PsA and prior inadequate response/intolerance to tumour necrosis factor alpha inhibitors (TNFi-IR).

Methods:

BE COMPLETE (NCT03896581) comprised a 16-wk double-blind, PBO-controlled period. Patients with PsA and TNFi-IR were randomised 2:1 to subcutaneous BKZ 160mg every 4 wks or PBO. Patients who completed Wk16 were eligible to enter BE VITAL (NCT04009499), an open-label extension study. Patients receiving PBO switched to BKZ at Wk16 (PBO/BKZ). BE VITAL included BE OPTIMAL and BE COMPLETE patients. We report data to 1 year for patients randomised at BE COMPLETE baseline (Wk0).
Composite measure data to Wk52 are reported: MDA/VLDA, ACR50+PASI100 in patients with baseline psoriasis (≥3% BSA), DAPSA, and PASDAS (collected to Wk40). Missing data were imputed using non-responder imputation (NRI) or worst-category imputation.

Results:

388/400 (97.0%) patients completed Wk16 of BE COMPLETE; 377 (94.3%) entered BE VITAL; 347 (86.8%) completed Wk52.
At Wk16, higher proportions of BKZ-treated patients achieved composite disease activity thresholds vs PBO. Across all composite outcome measures, efficacy was sustained to Wk52 in Wk0 BKZ-randomised patients, and Wk16 BKZ switchers demonstrated improvements in efficacy responses to Wk52 (**Figure**, **Table**). On BKZ treatment, MDA responses were sustained from Wk16 (6.0% PBO, 44.2% BKZ) to Wk52 (33.1% PBO/BKZ, 47.2% BKZ) (NRI; **Figure**). Improved/sustained responses were also observed for proportions of PBO/BKZ and BKZ patients achieving VLDA, ACR50+PASI100, DAPSA and PASDAS thresholds to Wk52 (**Figure**; **Table**).

Conclusion:

BKZ-treated patients with PsA and TNFi-IR demonstrated clinically meaningful improvements in composite measures of disease activity, comprising joint and skin domains, vs PBO at Wk16. Improvements were sustained to 1 year on BKZ. Patients switched to BKZ at Wk16 showed improvements in efficacy responses to 1 year.

References:

1. Coates LC. Rheum Dis Clin North Am 2015;41(4):699–710
2. McInnes IB. Lancet 2022; DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02302-9
3. Merola JF. Lancet 2022; DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02303-0.

Acknowledgements:

This study was funded by UCB Pharma. Medical writing support was provided by Costello Medical, funded by UCB Pharma.

Disclosure Statement:

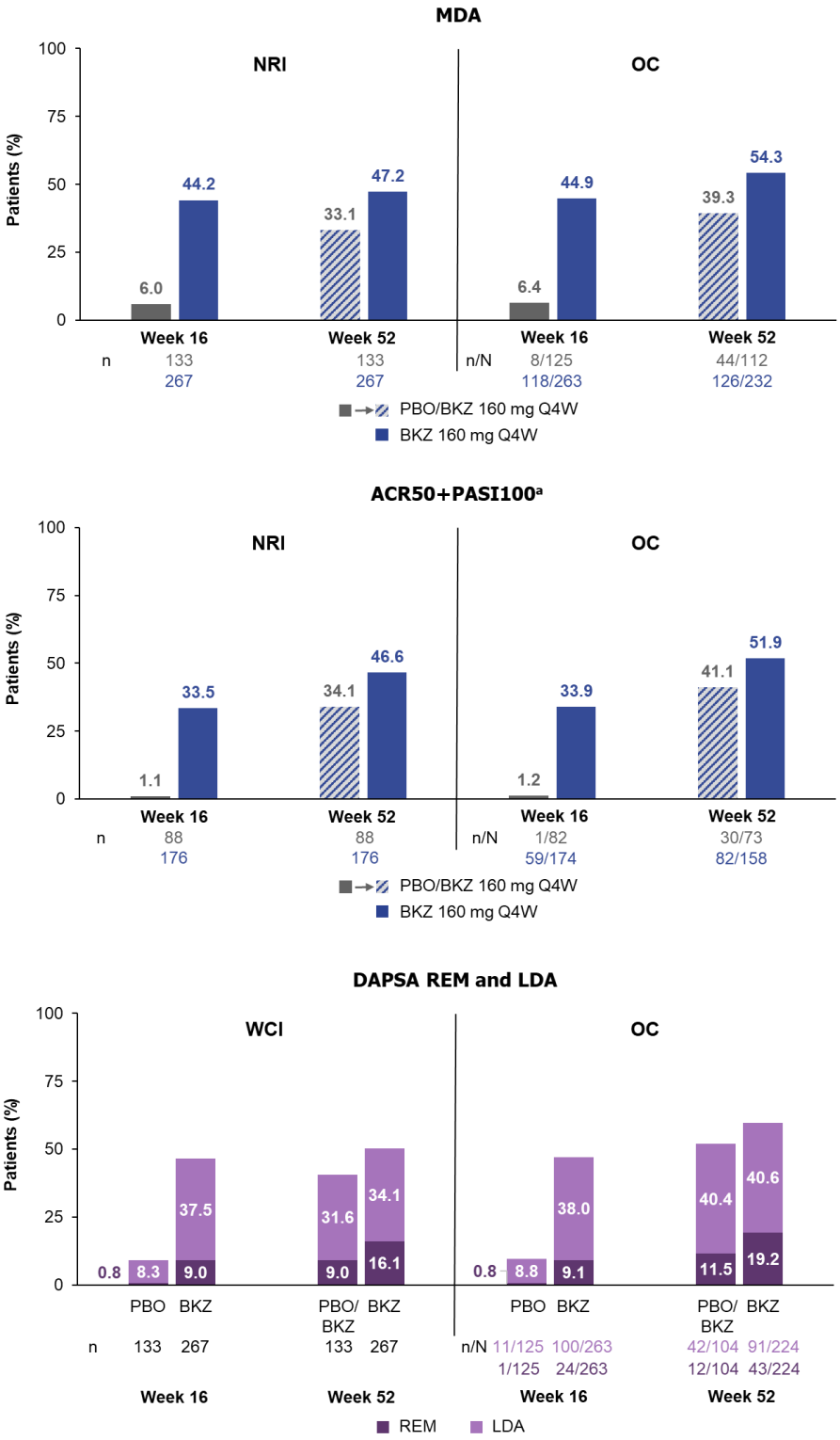
LCC: Grants/research support from AbbVie, Amgen, Celgene, Eli Lilly, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; paid consultant for AbbVie, Amgen, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Domain, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, Janssen, MoonLake, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; paid as a speaker for AbbVie, Amgen, Biogen, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, medac, Novartis, Pfizer and UCB Pharma. **RL:** Consultancy fees from AbbVie, AstraZeneca, BMS, Eli Lilly, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; research grants from AbbVie, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; owner of Rheumatology Consultancy BV, an AMS company under Dutch law. **IBM:** Consulting fees and honoraria from AbbVie, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Cabaletta, Causeway Therapeutics, Celgene, Eli Lilly, Evelo, Janssen, MoonLake, Novartis and UCB Pharma; research support from BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Janssen, Novartis and UCB Pharma. **CTR:** Research for AbbVie; consultant for AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer and UCB Pharma. **ABG:** Honoraria as an advisory board member, non-promotional speaker or consultant for Amgen, AnaptysBio, Avotres Therapeutics, BMS, Boehringer Ingelheim, Dermavant, DICE Therapeutics, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi, Sun Pharma, UCB Pharma and XBiotech (stock options for an RA project); research/educational grants from AnaptysBio, BMS, MoonLake, Novartis and UCB Pharma; all funds go to the Icahn School of Medicine at Mount Sinai. **AO:** Research grants to Johns Hopkins University from AbbVie, Amgen and Janssen; consulting fees from BMS, Janssen, Sanofi and UCB Pharma. **RBW:** Consulting fees from AbbVie, Almirall, Amgen, Arena, Astellas, Avillion, Biogen, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Eli Lilly, GSK, Janssen, LEO Pharma, Novartis, Pfizer, Sanofi and UCB Pharma; research grants to his institution from AbbVie, Almirall, Janssen, LEO Pharma, Novartis and UCB Pharma; honoraria from Astellas, DICE, GSK and Union. RBW is supported by the NIHR Manchester Biomedical Centre. **BI:** Employee of UCB Pharma; shareholder of AbbVie, GSK and UCB Pharma. **RB, JC:** Employees and shareholders of UCB Pharma. **JFM:** Consultant and/or investigator for AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Dermavant, Eli Lilly, Janssen, LEO Pharma, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi, Sun Pharma and UCB Pharma.

Table. Patients achieving composite endpoints at Wk16 and to Wk52

	Wk16		**Wk52**	
n (%)	**PBO N=133**	**BKZ 160 mg Q4W N=267**	**PBO/BKZ 160 mg Q4W N=133**	**BKZ 160 mg Q4W N=267**
VLDA [NRI]	3 (2.3)	36 (13.5)	20 (15.0)	63 (23.6)
	Wk16		**Wk40[a]**	
PASDAS REM+LDA [WCI]	14 (10.5)	126 (47.2)	53 (39.8)	146 (54.7)
PASDAS REM [WCI]	2 (1.5)	51 (19.1)	22 (16.5)	69 (25.8)

Randomised set. [a] Data not collected at Wk52.

Figure. Patients achieving composite endpoints at Wk16 and Wk52



Randomised set. [a]In patients with psoriasis affecting ≥3% BSA at baseline.
Abbreviations: ACR50: ≥50% improvement in American College of Rheumatology criteria; BKZ: bimekizumab; BSA: body surface area; DAPSA: Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis; LDA: low disease activity; MDA: minimal disease activity; NRI: non-responder imputation; OC: observed case; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI100: 100% improvement in Psoriasis Area

and Severity Index; PBO: placebo; Q4W: every four weeks; REM: remission; VLDA: very low disease activity; WCI: worst-category imputation; Wk: week.

SpA.37

Bimekizumab treatment resulted in clinically meaningful improvements in the Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12 (PsAID-12) scores using pooled results from two phase 3 trials in patients with psoriatic arthritis

Laura C. Coates[2], Laure Gossec[1], Barbara Ink[6], Ana-Maria Orbai[3], Jérémy Lambert[5], Dafna D. Gladman[8], Vanessa Taieb[5], Maarten de Wit[4], Wojciech Dombrowsky[7]

[1]Sorbonne Université, and AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France
[2]Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Diseases, University of Oxford and Oxford Biomedical Research Centre, Oxford University Hospitals NHS Trust, Oxford, Vereinigtes Königreich
[3]Division of Rheumatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, United States
[4]Patient Research Partner, Stichting Tools, Amsterdam, Niederlande
[5]UCB Pharma, Colombes, France
[6]UCB Pharma, Slough, Vereinigtes Königreich
[7]UCB Pharma, Monheim am Rhein, Deutschland
[8]Schroeder Arthritis Institute, Krembil Research Institute, Toronto Western Hospital, University Health Network, University of Toronto, Ontario, Canada

---

Introduction:

The Psoriatic Arthritis (PsA) Impact of Disease-12 (PsAID-12) questionnaire assesses PsA impact from the patient (pt) perspective.[1] Bimekizumab (BKZ), a monoclonal IgG1 antibody that selectively inhibits interleukin (IL)-17A and IL-17F, has shown superior efficacy vs placebo (PBO) and tolerability to 16 weeks (wks) in pts with PsA.[2,3]
Here, we assess the efficacy of BKZ from the pt perspective, over 16 wks of treatment, using data from two phase 3 trials.

Methods:

Analysis of pts with PsA randomised to subcutaneous BKZ 160 mg every 4 wks vs PBO in BE OPTIMAL (NCT03895203, N=712, biologic DMARD-naïve pts) and BE COMPLETE (NCT03896581, N=400, tumour necrosis factor alpha inhibitor-inadequate responders). PsAID-12 total and single-item domain scores range from 0 to 10; higher scores indicate worse status. Change from baseline (CfB) data and clinically meaningful pt improvement response rates (threshold: decrease of ≥3 from baseline [BL] when respective PsAID-12 score ≥3 at BL) for total and single-item domain scores were calculated. Missing data were imputed using multiple imputation (continuous) and non-responder imputation (binary).

Results:

Of 1,112 pts randomised to BKZ or PBO, 96.5% completed Wk 16. BL characteristics were generally similar between treatment groups within trials; mean age: 49.3 years, BMI: 29.5 kg/m^2, years since diagnosis: 7.2; 46.6% male. At BL, mean (SD) PsAID-12 total score: 4.1 (2.0) BKZ, 4.2 (2.0) PBO. Mean (SE) Wk 16 PsAID-12 total CfB: −2.0 (0.1) BKZ, −0.5 (0.1) PBO (**Table**). Clinically meaningful response rates for Wk 16 PsAID-12 total score were: 41.9% BKZ and 8.4% PBO, with similar results in both pt populations (**Figure**). Similar differences between BKZ and PBO results were found for single-item domain responders, for example Wk 16 PsAID-12 pain score response rates were 46.5% BKZ vs 18.7% PBO and skin problem score response rates were 68.5% BKZ vs 21.4% PBO (**Table**).

Conclusion:

By Wk 16, over half of BKZ-treated pts reported clinically meaningful improvements in most PsAID-12 single-item domain scores assessing PsA-specific symptoms and impact. Results may support shared treatment decisions.

References:

1. Gossec L. Ann Rheum Dis 2014;73:1012–9
2. McInnes IB. Lancet 2023;401: 25–37
3. Merola JF. Lancet 2023;401: 38–48

Acknowledgements:

Funded by UCB Pharma. Medical writing support provided by Costello Medical and funded by UCB Pharma.

Disclosure Statement:

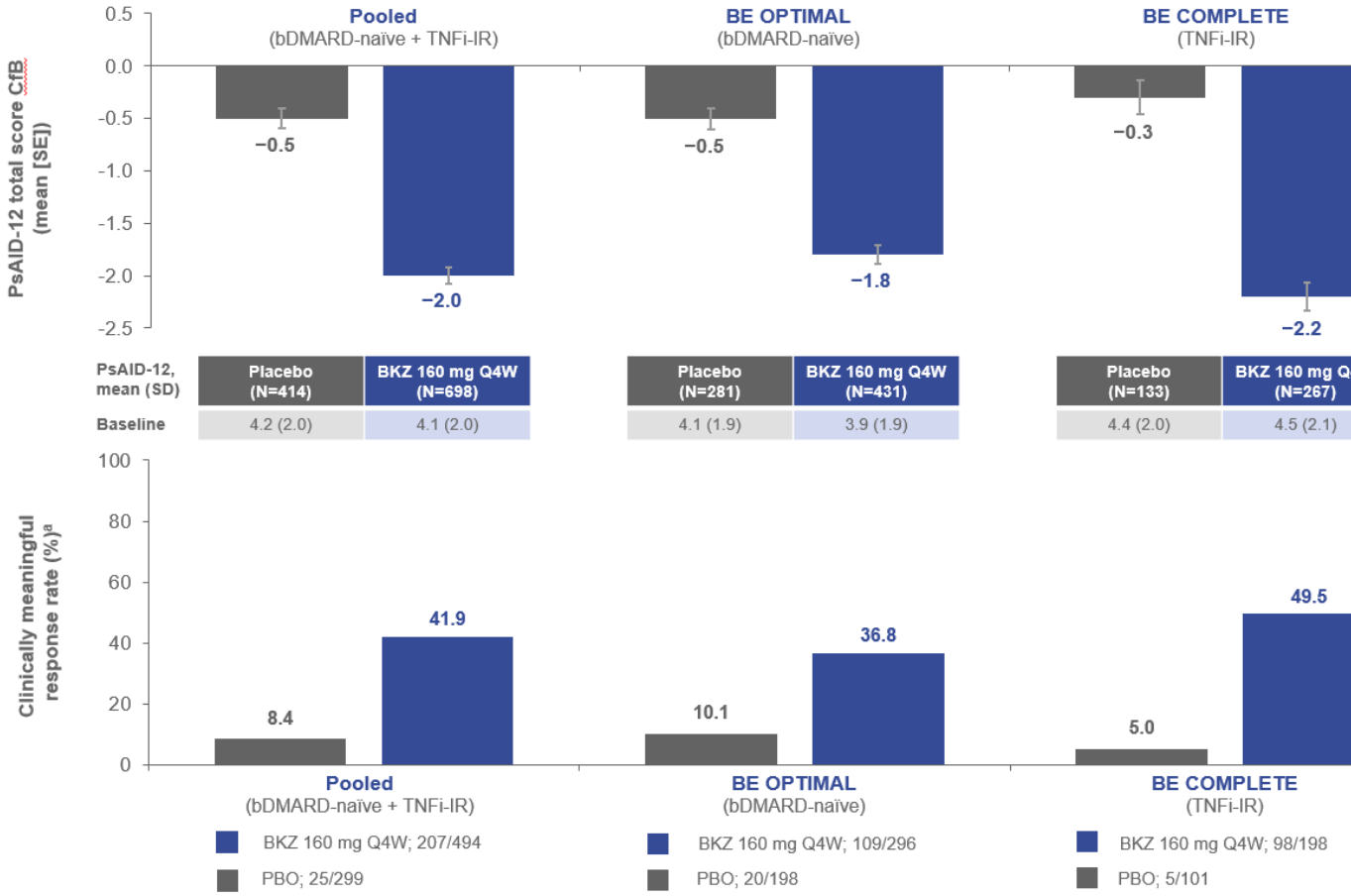
LG: Research grants from Sandoz and UCB Pharma; consulting fees from AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Galapagos, Janssen, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz and UCB Pharma. **LCC:** Grants/research support from AbbVie, Amgen, Celgene, Eli Lilly, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; consultant for AbbVie, Amgen, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Domain, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, Janssen, Moonlake, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; paid speaker for AbbVie, Amgen, Biogen, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, medac, Novartis, Pfizer and UCB Pharma. **AMO:** Research grants to Johns Hopkins University from AbbVie, Amgen and Janssen; consulting fees from BMS, Janssen, Sanofi and UCB Pharma. **MdW:** Over the last five years, Stichting Tools has received fees for lectures or consultancy provided by MdW from Celgene, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer and UCB Pharma. **JL:** Employee and stockholder of UCB Pharma. **BI:** Employee and shareholder of UCB Pharma and shareholder of AbbVie and GSK. **VT:** Employee of UCB Pharma. **DDG:** Consultant and/or received grant support from Abbvie, Amgen, BMS, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer and UCB Pharma.

Table. Pooled BL scores, Wk 16 CfB and clinically meaningful response rate for PsAID-12 total and single-item domain scores

	Pooled Analysis (bDMARD-naïve + TNFi-IR)					
	PBO (N=414)			BKZ 160 mg Q4W (N=698)		
	BL mean (SD) [OC]	**Wk 16 CfB mean (SE)** [MI]	**Response rate,[a] % (n/N)** [NRI]	**BL mean (SD)[b]** [OC]	**Wk 16 CfB mean (SE)** [MI]	**Response rate,[a] % (n/N)** [NRI]
Total Score	4.2 (2.0)	–0.5 (0.1)	8.4 (25/299)	4.1 (2.0)	–2.0 (0.1)	41.9 (207/494)
Pain	5.6 (2.3)	–0.6 (0.1)	18.7 (69/369)	5.5 (2.3)	–2.3 (0.1)	46.5 (282/606)
Fatigue	4.8 (2.5)	–0.6 (0.1)	20.7 (68/328)	4.8 (2.6)	–1.8 (0.1)	44.7 (241/539)
Skin Problems	4.7 (2.8)	–0.4 (0.1)	21.4 (65/304)	4.7 (2.8)	–2.9 (0.1)	68.5 (348/508)
Work and/or Leisure Activities	4.6 (2.6)	–0.6 (0.1)	25.2 (79/314)	4.5 (2.6)	–2.2 (0.1)	53.6 (281/524)
Functional Capacity	4.8 (2.5)	–0.6 (0.1)	23.2 (76/328)	4.8 (2.5)	–2.3 (0.1)	53.0 (289/545)
Discomfort	4.5 (2.7)	–0.6 (0.1)	25.4 (75/295)	4.5 (2.6)	–2.3 (0.1)	58.1 (297/511)
Sleep Disturbance	3.8 (3.0)	–0.5 (0.1)	28.5 (70/246)	3.7 (2.8)	–1.6 (0.1)	54.7 (222/406)
Coping	4.0 (2.4)	–0.6 (0.1)	24.4 (70/287)	3.8 (2.4)	–1.7 (0.1)	53.6 (245/457)
Anxiety, Fear and Uncertainty	2.3 (2.5)	–0.2 (0.1)	33.3 (50/150)	2.2 (2.4)	–0.9 (0.1)	57.5 (134/233)
Embarrassment and/or Shame	2.6 (2.7)	–0.2 (0.1)	35.9 (60/167)	2.5 (2.7)	–1.6 (0.1)	70.6 (187/265)
Social Participation	2.9 (2.7)	–0.4 (0.1)	36.3 (70/193)	2.7 (2.6)	–1.5 (0.1)	61.0 (191/313)
Depression	1.4 (2.2)	0.0 (0.1)	28.7 (25/87)	1.3 (2.1)	–0.6 (0.1)	68.6 (96/140)

Randomised set. PsAID-12 scores range from 0–10; higher scores indicate a worse status. [a]Clinically meaningful response rate: decrease in score from BL ≥3 in patients with score ≥3 at BL. [b]N=697.
bDMARD: biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; BKZ: bimekizumab; BL: baseline; CfB: change from baseline; MI: multiple imputation; NRI: non-responder imputation; PBO: placebo; PsAID-12: Psoriatic Arthritis Impact of Disease Questionnaire-12; Q4W: every 4 weeks; TNFi-IR: tumour necrosis factor alpha inhibitor-inadequate responder; SD: standard deviation; SE: standard error; Wk: week.

Figure. PsAID-12 total score CfB [MI] and clinically meaningful response rate [NRI] at Wk 16



Randomised set. [a]Clinically meaningful response rate: decrease in total score from BL ≥3 in patients with score ≥3 at BL. bDMARD: biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; BKZ: bimekizumab; BL: baseline; CfB: change from baseline; MI: multiple imputation; NRI: non-responder imputation; PBO: placebo; PsAID-12: Psoriatic Arthritis Impact of Disease Questionnaire-12; Q4W: every 4 weeks; TNFi-IR: tumour necrosis factor alpha inhibitor-inadequate responder; SD: standard deviation; SE: standard error, Wk: week.

SpA.38

HLA-B27 Ordering in Clinical Practice

Armaan Monshizadeh[1], Gregory McDermott[1 2], Joerg Ermann[1 2]

[1]Brigham and Women's Hospital, Boston, United States
[2]Harvard Medical School, Boston, United States

Introduction:
HLA-B27 is strongly associated with ankylosing spondylitis and other forms of spondyloarthritis (SpA). HLA-B27 is included in the ASAS classification criteria for axial and peripheral SpA. HLA-B27 testing has further been advocated as a screening test for axial SpA in patients with chronic back pain. The goal of this study was to analyze the use of the HLA-B27 test in clinical practice.

Methods:
We queried the electronic medical records of a large academic hospital network for adults tested for HLA-B27 from 1/1/2022 to 12/31/2022. We examined patient demographics, ordering physician specialty, and concurrent testing for antinuclear antibody (ANA), rheumatoid factor (RF), and anti-cyclic citrullinated peptide (ACCP). Missing data were retrieved by chart review.

Results:
A total of 1977 HLA-B27 tests were ordered for 1960 patients, 15 patients were tested more than once. Of the patients tested for HLA-B27, 1223/1960 (62.4%) were female, the mean testing age was 47.4 years. The age group with the most HLA-B27 tests was 46-55 years in females and 36-45 years in males. HLA-B27 tests were ordered by 426 providers. Rheumatology providers ordered the most HLA-B27 tests (766/1977, 38.7%) followed by ophthalmology (422/1977, 21.3%), and oral & maxillofacial surgery (241/1977, 12.3%). Physical medicine & rehabilitation and orthopedic surgery accounted for only 84/1977 (4.2%) and 41/1977 (2.1%) of tests, respectively. 215/1960 (11.0%) patients tested HLA-B27 positive. The rate of HLA-B27 positivity was 15.6% in ophthalmology, 12.2% in rheumatology and less than 10% in other specialties. Of all HLA-B27 tests, 8.6% were ordered in combination with ANA, 26.2% in combination with RF/ACCP, and 35.6% in combination with both ANA and RF/ACCP. Co-ordering HLA-B27, ANA, RF and ACCP was observed across all specialties, although with varying ratios.

Conclusion:
HLA-B27 was ordered by a large spectrum of health care providers, most commonly by rheumatology and ophthalmology, but rarely by physical medicine & rehabilitation and orthopedic surgery, specialties expected to see many patients with back pain. HLA-B27 was ordered for patients across all ages and often in combination with ANA and RF/ACCP, suggesting that it is commonly used as part of a diagnostic panel in patients with peripheral musculoskeletal complaints.

SpA.39

Neuropathische und neuroplastische Schmerzkomponenten bestimmen das Vorhandensein von Restsymptomen bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis, die biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika erhalten

Mikhail Protopopov[1], Fares Al Mohamad[1], Henriette Käding[1], Fabian Proft[1], Judith Rademacher[1 2], Joachim Sieper[1], Murat Torgutalp[1], Valeria Rios Rodriguez[1], Denis Poddubnyy[1 3], Hildrun Haibel[1]

[1]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie , Berlin, Deutschland
[2]Berlin Institute of Health (BIH), Clinician Scientist Program, Berlin, Deutschland
[3]German Rheumatism Research Center, Epidemiology Unit, Berlin, Deutschland

---

Einleitung:

Mehrere Studien haben neuropathische Schmerzen (NP) als eine Komponente chronischer Schmerzen bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA)/ ankylosierender Spondylitis (AS) untersucht und eine Prävalenz von 22 - 56,9 % festgestellt [1, 2].
Neuroplastische Prozesse, die zu einer zentralen Sensibilisierung führen, wurden als weitere Komponente der Schmerzchronifizierung bei rheumatischen Erkrankungen beschrieben [3]. Schmerzen in mehreren Körperregionen (Widespread pain, WP) gelten als ein Merkmal der zentralen Sensibilisierung [4]. Es ist jedoch unklar, welche Bedeutung die neuropathischen und neuroplastischen Komponenten des Schmerzes für das Ansprechen auf die Behandlung mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARDs) bei Patienten mit röntgenologischer axSpA (r-axSpA) haben.

Methoden:

Patienten mit r-axSpA (AS, die die modifizierten New-York-Kriterien erfüllen), die mit einer bDMARD-Therapie beginnen, wurden zwischen 2015 und 2019 rekrutiert und im Rahmen einer Erweiterung der prospektiven GESPIC-Kohorte (German Spondyloarthritis Inception Cohort) begleitet. Neuropathische Schmerzen wurden mit dem Pain Detect-Fragebogen (PD) quantifiziert, während neuroplastische Schmerzen mit dem Widespread Pain Index (WPI) gemessen wurden. Die Krankheitsaktivität wurde mit dem Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - C-reactive protein (ASDAS-CRP) gemessen. Es wurden einfache und multiple lineare und logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um die Auswirkungen von NP und WP auf den ASDAS-Status-Score unter bDMARD-Behandlung zu bestimmen.

Ergebnisse:

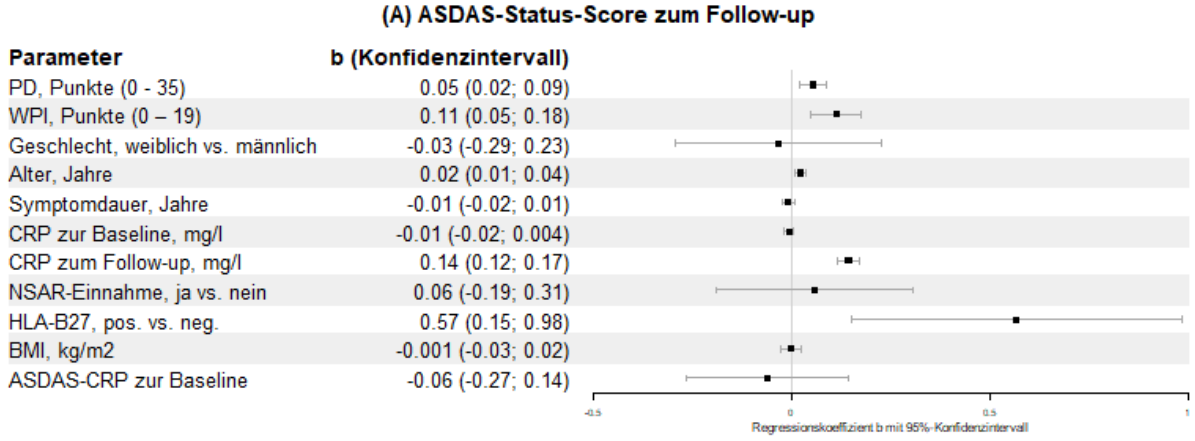
Insgesamt wurden 130 Patienten mit r-axSpA in diese Kohorte aufgenommen. Die PD- und WPI-Scores waren bei 99 Patienten zu mindestens einer Follow-up-Untersuchung verfügbar. Von diesen erhielten 70 eine bDMARD-Behandlung (n=68 unter TNFα- und n=2 unter IL17-Inhibitoren) und konnten in die Analyse einbezogen werden. Der erste Follow-up-Zeitpunkt mit verfügbaren PD- und WPI-Scores während der bDMARD-Behandlung wurde für die Analyse verwendet.

Merkmal	n = 70
Weibliches Geschlecht	49(70)
Alter, Jahre	37.27±10.77
HLA-B27-positiv	64(91.4)
BMI, kg/m²	25.57±4.49
Aktuelle Raucher	28(40)
Symptomdauer, Jahre	12.53±10.83
Erhöhtes CRP, >5 mg/l	43(61.4)
ASDAS-CRP	3.41±0.82
Aktuelle NSAR-Einnahme	56(80)

Die Daten werden als n(%) oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben, BMI: Body Mass Index, CRP: C-reaktives Protein, ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - C-reactive protein, NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika

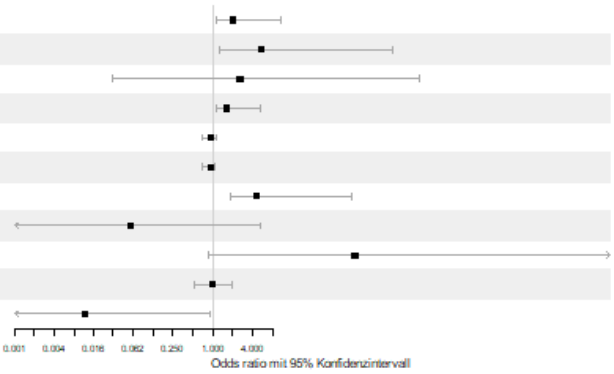
Die durchschnittliche (± Standardabweichung) Dauer der bDMARD-Behandlung betrug zum Zeitpunkt der PD- und WPI-Messung 2,79 ± 1,40 (Spannweite: 0,27 - 5,01) Jahre. Höhere PD- und WPI-Werte zum Follow-up zeigten in einem multiplen linearen Regressionsmodell einen signifikanten Zusammenhang mit höheren ASDAS-CRP-Werten. Dies galt auch für das Alter, HLA-B27 und den CRP-Wert zum Follow-up. Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass ein hoher PD-Wert und ein hoher WPI-Wert auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine hohe/sehr hohe Krankheitsaktivität (ASDAS >2,1) assoziiert waren, unabhängig von anderen Faktoren, einschließlich erhöhtem CRP.

Abbildung 1: Assoziation des ASDAS-CRP-Scores zum Follow-up (A) und hoher/sehr hoher ASDAS-Krankheitsaktivität zum Follow-up (B) mit dem Vorhandensein von neuropathischen (PD) und neuroplastischen Schmerzsymptomen (WPI) in multiplen Regressionsanalysen.



(B) Hohe vs. niedrige ASDAS-Krankheitsaktivität*

Parameter	OR (Konfidenzintervall)
PD, Punkte (0 - 35)	2.04 (1.12; 10.41)
WPI, Punkte (0 – 19)	5.51 (1.29; 520.34)
Geschlecht, weiblich vs. männlich	2.57 (0.03; 1357.67)
Alter, Jahre	1.59 (1.1; 5.33)
Symptomdauer, Jahre	0.95 (0.7; 1.13)
CRP zur Baseline, mg/l	0.91 (0.69; 1.09)
CRP zum Follow-up, mg/l	4.65 (1.82; 129.47)
NSAR-Einnahme, ja vs. nein	0.06 (0; 5.32)
HLA-B27, pos. vs. neg.	141.1 (0.87; 3822210.53)
BMI, kg/m2	1.01 (0.53; 1.97)
ASDAS-CRP zur Baseline	0.01 (0; 0.9)



*definiert als ASDAS-CRP-Score höher als 2,1 bzw. niedriger, PD: Pain detect, WPI: Widespread pain index, CRP: C-reaktives Protein, NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika, BMI: Body Mass Index, ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - C-reaktives Protein

Schlussfolgerung:
Sowohl PD als auch WPI, die neuropathische und neuroplastische Komponenten des Schmerzes widerspiegeln, zeigten bei Patienten mit r-axSpA, die eine bDMARD-Behandlung erhielten, einen Zusammenhang mit Residualsymptomen (die sich in einem höheren ASDAS widerspiegeln), unabhängig von systemischer Entzündung (die sich in erhöhtem CRP widerspiegelt).

Quellenangaben:
1. Kim, T.W., S.M. Son, and J.S. Lee, Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a meta-analysis. Z Rheumatol, 2020. 79(1): p. 95-102.
2. Borman, P., F. Kaygisiz, and A. Yaman, Neuropathic component of low back pain in patients with ankylosing spondylitis. Mod Rheumatol, 2021. 31(2): p. 462-467.
3. Woolf, C.J., Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain, 2011. 152(3 Suppl): p. S2-s15.
4. Nijs, J., et al., Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. Pain Physician, 2014. 17(5): p. 447-57.

Offenlegungserklärung:
Fares Al Mohamad: keine angegeben, Valeria Rios Rodriguez Speakers bureau: AbbVie, Falk e.V., Hildrun Haibel Paid instructor for: Boehringer, Janssen, MSD, Novartis, Sobi, Roche, Pfizer, AbbVie, and Sobi, Mikhail Protopopov Consultant of: Novartis, Judith Rademacher Consultant of: Novartis and UCB, Joachim Sieper Speakers bureau: Abbvie, Janssen, Lilly, Merck, Novartis, UCB, Consultant of: AbbVie, Lilly, Merck, Novartis, UCB, Murat Torgutalp: keine angegeben, Henriette Käding: keine angegeben, Fabian Proft Speakers bureau: AMGEN, AbbVie, BMS, Celgene, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB, Denis Poddubnyy Speakers bureau: AbbVie, BristolMyers Squibb, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer Inc and UCB, Consultant of: AbbVie, BIOCAD, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer Inc, Samsung Bioepis and UCB, Grant/research support from: AbbVie, MSD, Novartis and Pfizer

SpA.40

Sicherheit von Guselkumab in Patienten mit psoriatischen Erkrankungen: Eine integrierte Analyse von 11 Phase 2/3 Studien in Psoriasis (PsO) und Psoriasis-Arthritis (PsA)

Soumya Chakravarty[3 9], Yanli Wang[2], Megan Miller[2], Evan Leibowitz[3], Mark Lebwohl[5], Alexa Kollmeier[2], Katelyn Rowland[3], Shu Li[2], May Shawi[4], Laura Coates[1], Daphne Chan[3], Jenny Yu[2], Bruce Strober[7 8], Ya-Wen Yang[4], Proton Rahman[6]

[1]University of Oxford, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Oxford, England, Vereinigtes Königreich
[2]Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, San Diego, CA, United States
[3]Janssen Scientific Affairs, LLC, , Horsham, PA, United States
[4]Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, Immunology Global Medical Affairs, Horsham, PA, United States
[5]Icahn School of Medicine, , Mount Sinai, NY, United States
[6]Memorial University of Newfoundland, Craig L Dobbin Genetics Research Centre, St. John's, NL, Canada
[7]Yale University, , New Haven, CT, United States
[8]Central Connecticut Dermatology Research, , Cromwell, CT, United States
[9]Drexel University College of Medicine, , Philadelphia, PA, United States

---

Einleitung:

Guselkumab (GUS), ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, bindet selektiv an die p19-Untereinheit von Interleukin-23 und hemmt dessen Funktion. In Phase-2/3-Studien mit Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bzw. aktiver Psoriasis-Arthritis zeigte GUS ein günstiges Sicherheitsprofil. Diese Analyse integriert Sicherheitsdaten aus 11 Phase-2/3-Studien, 7 bei PsO (X-PLORE, VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE, ORION, ECLIPSE, japanische Zulassung) und 4 bei PsA (Phase 2, DISCOVER-1, DISCOVER-2, COSMOS), um die Sicherheit von GUS in einem großen Patientenkollektiv umfassend zu bewerten.

Methoden:

GUS 100mg wurde subkutan injiziert in Woche (W)0, W4, dann alle 8 Wochen (Q8W) in den PsO-Studien (zusätzliche Dosierungen in X-PLORE; siehe Tabellen‡), und in W0, W4, dann Q4W oder Q8W in den PsA-Studien. Auf Placebo (PBO) randomisierte Patienten wechselten in 5 PsO-Studien (X-PLORE, VOYAGE 1, VOYAGE 2, ORION, Japan-Zulassung) zu GUS Q8W bei W16 und in den PsA-Studien zu GUS Q4W oder Q8W bei W24. Sicherheitsdaten wurden für den PBO-kontrollierten Zeitraum und bis Studienende (PsO: bis 5 Jahre; PsA: bis 2 Jahre) zusammengefasst. Die Inzidenzraten der wichtigsten Sicherheitsereignisse wurden post hoc integriert, an die Dauer der Nachbeobachtung angepasst und pro 100 Patientenjahre (PY) angegeben.

Ergebnisse:

Während der PBO-kontrollierten Zeiträume erhielten 1061 Patienten PBO (395 PY) und 2257 Patienten GUS (856 PY). Bis Beobachtungsende wurden 10787 PY (PsO: 8662 PY; PsA: 2125 PY) durch 4399 mit GUS behandelte Patienten akkumuliert (PsO: 2891; PsA: 1508; PsO). In den PsO- und PsA-Studien waren die gepoolten Inzidenzraten unerwünschter Ereignisse (AEs) unter GUS und PBO ähnlich (Tabelle 1). Die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE), unerwünschter Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, schwerwiegender Infektionen, maligner Erkrankungen und schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) waren niedrig und im Allgemeinen unter GUS und PBO ähnlich (Tabelle 1). Sie blieben unter GUS bis Beobachtungsende konstant (Tabelle 2). Unter GUS-Behandlung wurden keine Fälle von Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, aktiver Tuberkulose, serumkrankheitsähnlichen oder anaphylaktischen Reaktionen gemeldet. Bei PsO-Patienten unter GUS wurden keine opportunistischen Infektionen, in DISCOVER-2 hingegen drei Fälle nach W52 gemeldet (0,14/100 PY).

Schlussfolgerung:

In der bisher umfassendsten Sicherheitsanalyse über bis zu 5 Jahre GUS-Behandlung mit ca. 4400 PsO/PsA Patienten (10787 PY) bestätigt GUS das in früheren Berichten gezeigte günstige Sicherheitsprofil. Die Raten der Sicherheitsereignisse unter GUS waren denen unter PBO vergleichbar und blieben während der Langzeitbeobachtung stabil.

Table 1. Overall AEs During PBO-controlled Period*

	PsO (W0-16)		PsA (W0-24)			Pooled PsO and PsA	
	PBO† (N=544)	GUS Q8W‡ (N=1220)	PBO† (N=517)	GUS Q8W (N=664)	GUS Q4W (N=373)	PBO† (N=1061)	Combined GUS (N=2257)
Total (median) PY	165 (0.3)	378 (0.3)	230 (0.5)	305 (0.5)	172 (0.5)	395 (0.3)	856 (0.3)
Number of events/100 PY (95% confidence interval)							
AEs	341 (314, 370)	346 (327, 365)	223 (204, 243)	233 (216, 250)	223 (201, 246)	272 (256, 289)	281 (269, 292)
SAEs	6.7 (3.3, 11.9)	6.3 (4.1, 9.4)	8.7 (5.3, 13.4)	4.9 (2.8, 8.1)	5.2 (2.4, 9.9)	7.8 (5.3, 11.2)	5.6 (4.1, 7.4)
AEs leading to study agent discontinuation	9.7 (5.5, 15.7)	5.0 (3.0, 7.8)	4.4 (2.1, 8.0)	3.6 (1.8, 6.4)	7.0 (3.6, 12.2)	6.6 (4.3, 9.6)	4.9 (3.5, 6.6)
Infections	83.6 (70.2, 98.8)	95.9 (86.3, 106.3)	64.0 (54.1, 75.2)	59.0 (50.7, 68.2)	62.6 (51.4, 75.6)	72.2 (64.1, 81.1)	76.0 (70.3, 82.1)
Serious Infections	1.2 (0.2, 4.4)	1.1 (0.3, 2.7)	3.0 (1.2, 6.3)	0.7 (0.08, 2.4)	1.7 (0.4, 5.1)	2.3 (1.0, 4.3)	1.0 (0.5, 2.0)
Malignancy§	0.00 (0.00, 1.82)	0.53 (0.06, 1.91)	0.44 (0.01, 2.43)	0.99 (0.20, 2.88)	0.00 (0.00, 1.74)	0.25 (0.01, 1.41)	0.59 (0.19, 1.37)
MACE‖	0.00 (0.00, 1.82)	0.26 (0.01, 1.47)	0.44 (0.01, 2.43)	0.33 (0.01, 1.83)	0.58 (0.01, 3.23)	0.25 (0.01, 1.41)	0.35 (0.07, 1.02)

AE, adverse event; GUS, guselkumab; MACE, major adverse cardiovascular event; PBO, placebo; pts, patients; PsA, psoriatic arthritis; PsO, plaque psoriasis; PY, patient years; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks; SAEs, serious adverse events; W, week

* Includes pts in all treatment groups who discontinued study treatment early with the last study treatment (PBO or GUS) administered prior to W16/24 and who did not receive any study agent (PBO or GUS) at or after W16/24; all data including the final safety follow-up visit collected through up to 2 years were included in this period.

† Includes data prior to GUS exposure in PBO pts who switched from PBO to GUS.

‡ Also includes all GUS-treated pts in the Phase 2 X-PLORE study: N=250 pts randomized to GUS 5 mg at W0, W4, then Q12W; 15 mg Q8W; 50 mg at W0, W4, then Q12W; 100 mg Q8W; or 200 mg at W0, W4, then Q12W; or PBO with crossover to GUS 100 mg Q8W at W16.

§ Pt-level analysis of all reported malignancies, including nonmelanoma skin cancer.

‖ MACE was predefined as cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, and nonfatal stroke and was identified based on clinical review.

Table 2. Overall AEs Through the End of the Reporting Period					
	PsO	PsA			Pooled PsO and PsA
	Combined GUS Q8W*,‡ (N=2891)	Combined GUS Q8W (N=783)	Combined GUS Q4W (N=725)	Combined GUS† (N=1508)	Combined GUS (N=4399)
Total (median) PY	8662 (3.5)	1019 (1.1)	1106 (1.7)	2125 (1.2)	10787 (1.7)
Number of events/100 PY (95% confidence interval)					
AEs	169 (166, 172)	160 (152, 168)	133 (126, 140)	146 (141, 151)	164 (162, 167)
SAEs	5.3 (4.8, 5.8)	6.3 (4.8, 8.0)	5.2 (3.9, 6.7)	5.7 (4.7, 6.8)	5.4 (4.9, 5.8)
AEs leading to study agent discontinuation	1.6 (1.3, 1.9)	2.4 (1.5, 3.5)	3.1 (2.1, 4.3)	2.7 (2.1, 3.5)	1.8 (1.6, 2.1)
Infections	65.9 (64.2, 67.6)	43.5 (39.5, 47.7)	40.6 (36.9, 44.5)	42.0 (39.3, 44.8)	61.2 (59.7, 62.7)
Serious Infections	0.88 (0.69, 1.10)	1.67 (0.97, 2.67)	1.54 (0.90, 2.46)	1.60 (1.11, 2.24)	1.02 (0.84, 1.23)
Malignancy§	0.74 (0.57, 0.95)	0.39 (0.11, 1.01)	0.09 (0.00, 0.50)	0.24 (0.08, 0.55)	0.64 (0.50, 0.81)
MACE‖	0.33 (0.22, 0.48)	0.20 (0.02, 0.71)	0.27 (0.06, 0.79)	0.24 (0.08, 0.55)	0.32 (0.22, 0.44)

AE, adverse event; GUS, guselkumab; MACE, major adverse cardiovascular event; PBO, placebo; pts, patients; PsA, psoriatic arthritis; PsO, plaque psoriasis; PY, patient years; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks; SAEs, serious adverse events; W, week

* Includes PsO pts originally randomized to PBO or adalimumab at baseline who crossed over and were treated with GUS.

† Includes PsA pts randomized to PBO who crossed over to GUS at W24.

‡ Also includes all GUS-treated pts in the Phase 2 X-PLORE study: N=250 pts randomized to GUS 5 mg at W0, W4, then Q12W; 15 mg Q8W; 50 mg at W0, W4, then Q12W; 100 mg Q8W; or 200 mg at W0, W4, then Q12W; or PBO with crossover to GUS 100 mg Q8W at W16.

§ Pt-level analysis of all reported malignancies, including nonmelanoma skin cancer.

‖ MACE was predefined as cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, and nonfatal stroke and was identified based on clinical review.

Offenlegungserklärung:

B. Strober, AbbVie, Almirall, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Janssen, Eli Lilly, Meiji Seika Pharma, Novartis, Pfizer, UCB Pharma, Sun Pharma, Regeneron, Dermira, Leo Pharma, Inc, Arcutis, Arena, Aristea Therapeutics, Dermavant, Equillium, Mindera Health, Ortho Dermatologics, Sanofi-Genzyme, CorEvitas (formerly Corrona) Psoriasis Registry, Cara Therapeutics, Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Alumis; **L. Coates**, AbbVie, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb (BMS), Eli Lilly, Gilead, Galapagos, Janssen, Medac, Novartis, Pfizer, UCB, Celgene, Biogen, Moonlake, GlaxoSmithKlein (GSK); **J. Yu**, Janssen Research & Development, LLC, Johnson & Johnson; **K. Rowland**, Janssen Scientific Affairs, LLC, Johnson & Johnson; **E. Leibowitz**, Janssen Scientific Affairs, LLC, Johnson & Johnson; **M. Miller**, Janssen Research & Development, LLC, Johnson & Johnson; **A. Kollmeier**, Janssen Research & Development, LLC, Johnson & Johnson; **S. Li**, Janssen Research & Development, LLC, Johnson & Johnson; **Y. Wang**, IQVIA, Janssen; **D. Chan**, Janssen Scientific Affairs, LLC, Johnson & Johnson; **S. Chakravarty**, Janssen Scientific Affairs, LLC, Johnson & Johnson; **Y. Yang**, Janssen Pharmaceutical Companies, Johnson & Johnson; **M. Shawi**, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson and Johnson; **M. Lebwohl**, Arcutis, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Verrica, AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Janssen, Ortho Dermatologics, Pfizer, UCB Pharma, Avotres Therapeutics, AnaptysBio, Aristea Therapeutics, BioMX, Cara Therapeutics, Castle Biosciences, Dermavant, Evommune, Facilitatation of International Dermatology Education, Forte Biosciences, Foundation for Research and Education in Dermatology, Hexima, Meiji Seika Pharma, Mindera Health, Regeneron, Seanergy, Incyte, Arrive Technologies, Dr Reddy's Laboratories, Evelo Biosciences, Helsinn Therapeutics, LEO Pharma, Mount Sinai, CorEvitas (formerly Corrona); **P. Rahman**, Janssen, Novartis, AbbVie, Eli Lilly and Company, Pfizer.

SpA.41

Anhaltendes Ansprechen auf Guselkumab unabhängig von demografischen, krankheits- und medikamentenbezogenen Baseline-Charakteristika bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) und unzureichendem Ansprechen auf TNF-Inhibitoren: Ergebnisse einer Phase-3b-Studie

Mohamed Sharaf[4], Ian McInnes[1], Laura Coates[8], Michelle Perate[6], May Shawi[5], Miriam Zimmermann[7], Michela Efficace[3], Philipp Sewerin[2]

[1]University of Glasgow, Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, Glasgow, Scotland, Vereinigtes Königreich
[2]Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Bochum, Deutschland
[3]Janssen-Cilag SpA, , Imperia, Italy
[4]Johnson & Johnson, Middle East FZ LLC, Dubai, United Arab Emirates
[5]Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, Immunology Global Medical Affairs, Horsham, PA, United States
[6]Janssen Scientific Affairs, LLC, , Horsham, PA, United States
[7]Janssen Scientific Affairs, LLC, , Zug, ZG, Schweiz
[8]University of Oxford, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Oxford, England, Vereinigtes Königreich

---

Einleitung:

Guselkumab (GUS), ein humaner monoklonaler IL-23 p19-Antikörper, führte in der Phase-3b-Studie COSMOS (NCT03796858) bei Patienten mit PsA und unzureichendem Ansprechen auf TNF-Inhibitoren (TNFi) zu signifikanten Verbesserungen gegenüber Placebo. Der primäre Endpunkt, ACR20 in Woche (W)24, wurde erreicht, mit Vorteilen von GUS gegenüber Placebo in allen Subgruppen.[1] Diese post-hoc-Analyse untersucht, ob das Ansprechen auf GUS in mehreren Endpunkten in verschiedenen Subgruppen über ein Jahr hinweg erhalten blieb.

Methoden:

In COSMOS wurden Erwachsene mit aktiver PsA (Anzahl geschwollener Gelenke [SJC]≥3 und Anzahl druckschmerzhafter Gelenke [TJC]≥3) mit mangelnder Wirksamkeit/Unverträglichkeit von 1-2 TNFi-Therapien randomisiert (2:1) auf GUS 100mg (W0, W4, dann alle 8 Wochen bis W44) oder Placebo (W0, W4, W12 und W20, danach GUS 100mg W24, W28, W36, W44). Patienten mit einer Verbesserung von <5% gegenüber Baseline (BL) in SJC und TJC konnten in w16 in einen *early escape* (EE) wechseln, EE-Patienten die GUS erhielten, setzten die Behandlung fort, Placebo-Patienten wechselten auf GUS. In dieser Analyse wurde die Wirksamkeit von GUS in Subgruppen bei W24 und W48 anhand des ACR20/50 Ansprechens (Gelenke), mittels PASI100 (Haut) und des Minimal Disease Activity (MDA) Scores bewertet. Untergruppen wurden anhand ausgewählter demografischer Daten,

Krankheitsmerkmalen und Vortherapie definiert. Odd Ratios (ORs) und 95 % Konfidenzintervalle (CIs) (*Fisher's exact test*) für GUS vs. Placebo sind insgesamt und für jede Untergruppe bei W24 dargestellt. Patienten, die die Behandlung abbrachen, die EE-Kriterien erfüllten oder deren Daten fehlten, wurden als Non-Responder gewertet.

Ergebnisse:

285 Patienten wurden auf GUS (n=189) oder Placebo (n=96) randomisiert. Die Populationen waren trotz numerischer Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts, Gelenksymptomen und Hautbeteiligung ähnlich (Tabelle 1). Bei W16 wurden 39 (21%) GUS-Patienten und 45 (47%) Placebo-Patienten der EE zugewiesen. Die Ansprechraten (W24) waren bei Gelenken, Haut und MDA bei GUS-Patienten numerisch höher als bei Placebo-Patienten. Der Vorteil von GUS war in allen Untergruppen mit ausreichender Stichprobengröße konsistent (Abb.1 [ACR20 und ACR50] und Abb.2 [PASI100 und MDA]). Die Ansprechraten mit GUS blieben von W24 bis W48 erhalten oder stiegen sogar an.

Schlussfolgerung:

In verschiedenen Subgruppen der COSMOS-Studie führte Guselkumab gegenüber Placebo zu einer Verbesserung der Gelenksymptomatik und der Hautbeteiligung zu W24; eine niedrige Krankheitsaktivität (MDA) wurde häufiger erreicht. Das Ansprechen auf GUS blieb in allen Subgruppen über ein Jahr stabil oder verbesserte sich weiter.

Quellenangaben:

1 Coates LC *et al*. *Ann Rheum Dis* 2022; 81:359–69

Abbildung 1: ACR 20- und ACR50-Ansprechen zu Woche 24 und 48 in verschiedenen Patientensubgruppen zu Baseline

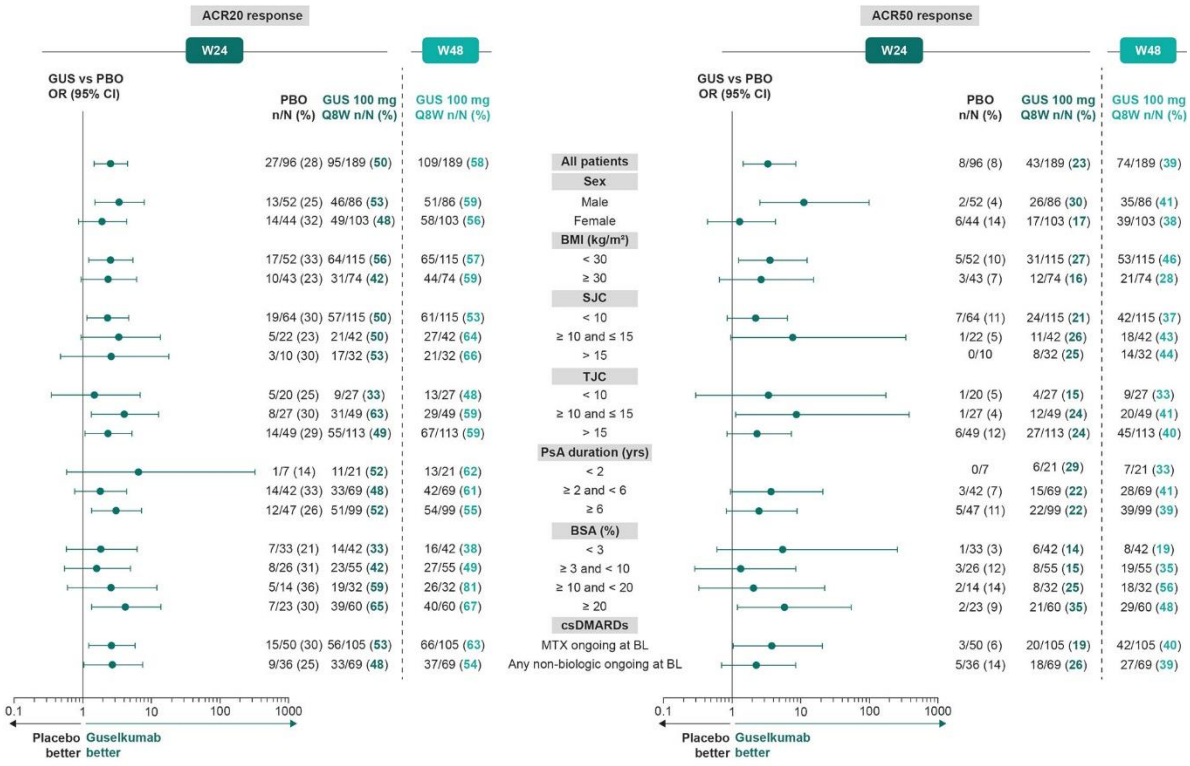
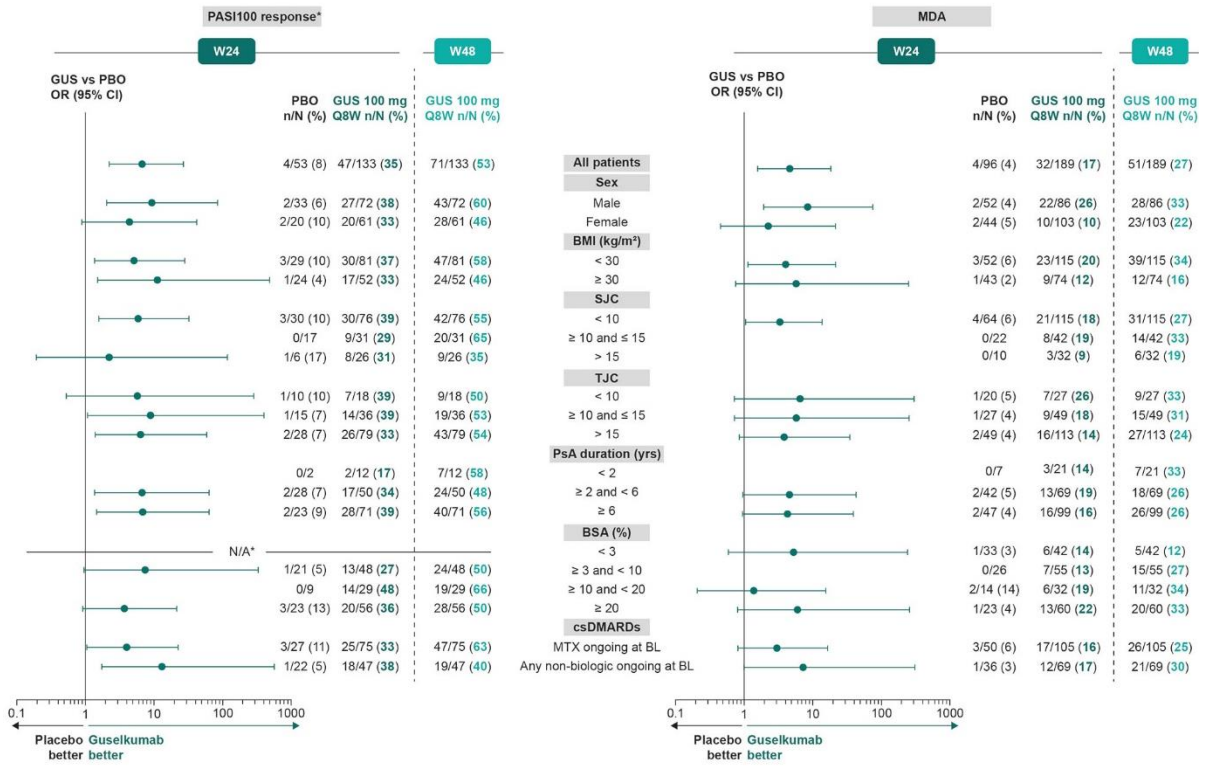


Abbildung 2: *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)100 und *Minimal Disease Activity* (MDA)-Response zu Woche 24 und 48 in verschiedenen Patientensubgruppen zu Baseline



PASI100 was only assessed in the subgroup of patients with ≥ 3% BSA psoriatic involvement and an IGA score of ≥ 2 (mild) at BL (PBO, n=53; GUS, n=133).

Tabelle 1: Charakteristika und Befunde der Patienten zu Baseline

		GUS 100 mg Q8W N = 189	PBO N = 96
Age, years	Mean ± SD	49 ± 12	49 ± 12
Sex, n (%)	Male	86 (46)	52 (54)
	Female	103 (54)	44 (46)
BMI, kg/m^2	Mean ± SD	29 ± 6	31 ± 7*
	< 30, n (%)	115 (61)	52 (55)
	≥ 30, n (%)	74 (39)	43 (45)
SJC, 0–66	Mean ± SD	10 ± 7	9 ± 6
	< 10, n (%)	115 (61)	64 (67)
	≥ 10 and ≤ 15, n (%)	42 (22)	22 (23)
	> 15, n (%)	32 (17)	10 (10)
TJC, 0–68	Mean ± SD	21 ± 13	18 ± 11
	< 10, n (%)	27 (14)	20 (21)
	≥ 10 and ≤ 15, n (%)	49 (26)	27 (28)
	> 15, n (%)	113 (60)	49 (51)
PsA duration, years	Mean ± SD	8.3 ± 7.8	8.7 ± 7.2
	< 2, n (%)	21 (11)	7 (7)
	≥ 2 and < 6, n (%)	69 (37)	42 (44)
	≥ 6, n (%)	99 (52)	47 (49)
PASI score	Mean ± SD	11.6 ± 11.9	9.2 ± 9.4
% psoriatic BSA	Mean ± SD	17.9 ± 21.5	13.4 ± 17.7
	< 3, n (%)	42 (22)	33 (34)
	≥ 3 and < 10, n (%)	55 (29)	26 (27)
	≥ 10 and < 20, n (%)	32 (17)	14 (15)
	≥ 20, n (%)	60 (32)	23 (24)
IGA score, n (%)	< 2	40 (21)	29 (30)
	≥ 2	149 (79)	67 (70)
Ongoing csDMARD use at BL, n (%)	Methotrexate	105 (56)	50 (52)
	Any non-biologic	69 (37)	36 (38)

*N = 95

Offenlegungserklärung:

I. McInnes, Bristol-Myers Squibb (BMS), Janssen, Novartis, UCB, Pfizer, AbbVie, Celgene, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, EveloBio, LEO, Lilly; **P. Sewerin**, AXIOM Health, Amgen, AbbVie, Biogen, Bristol-Myers Squibb (BMS), Celgene, Chugai Pharma Marketing Ltd. / Chugai Europe, Deutscher Psoriasis-Bund,, Gilead Sciences, Hexal Pharma, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Lilly / Lilly Europe / Lilly Global, medi-login, Mediri GmbH, Novartis Pharma, Onkowissen GmbH, Pfizer, Roche Pharma, Rheumazentrum Rhein- Ruhr, Sanofi-Genzyme, Spirit Medical Communication, Swedish Orphan Biovitrum, UCB Pharma; **M. Sharaf**, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson and Johnson; **M. Efficace**, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson and Johnson; **M. Shawi**, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson and Johnson; **M. Perate**, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson and Johnson; **M. Zimmermann**, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson and Johnson; **L. Coates**, AbbVie, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb (BMS), Eli Lilly, Gilead, Galapagos, Janssen, Medac, Novartis, Pfizer, UCB, Celgene, Biogen, Moonlake, GlaxoSmithKlein (GSK).

SpA.42

Refinement and Usability Analysis of an E-Health Application for Rheumatic Patients as a Complimentary Treatment to Physical Therapy

Bjoern Eskofier[1], Lara Grube[2], Ann-Kristin Seifer[1], Johannes Knitza[2], Harriet Morf[2 3], Obioma Nwosu[1], Georg Schett[2], Marlies Nitschke[1]

[1]Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, Lehrstuhl für Maschinelles Lernen und Datenanalytik, Erlangen, Deutschland
[2]Uniklinik Erlangen, Medizinische Klinik 3, Rheumatologie und Immunologie , Erlangen, Deutschland
[3]University Hospital Erlangen, Medizinische Klinik 3, Rheumatologie und Immunologie , Erlangen, Deutschland

---

Einleitung:

Mobile e-health applications have been used as a complementary treatment to increase the quality of life of patients and provide new opportunities for the management of rheumatic diseases. Telemedicine, particularly in the area of prevention, diagnostics, and therapy, has become an essential cornerstone in the care of patients with rheumatic diseases.
Ankylosing spondylitis (AS) is an inflammatory process that affects mainly young patients and can lead to spinal deformities. Aside from anti-inflammatory drug therapy physical therapy can improve the range of motion and maintain the mobility of AS patients. Guidelines recommend a combination of daily stretching and strengthening exercises to reduce inflammation and prevent stiffness in AS.
The advancements of mobile e-health applications can facilitate physical exercises for AS patients. In previous work, we have developed a prototype of a mobile e-health application called YogiTherapy, which offers yoga exercises and standardized assessments for AS patients[1].

Methoden:

We newly implemented the mobile e-health application YogiTherapy with a modern design, the option to change language, and easy navigation to improve the app's usability and quality for patients. After refinement, we evaluated the application by conducting a study with 16 AS patients (4 females; 12 males; age: 48.1 ± 16.8 years). In the study, we assessed the usability of YogiTherapy with the task

[1] Truong MT, Nwosu OB, Gaytan Torres ME, Segura Vargas MP, Seifer AK, Nitschke M, Ibrahim AA, Knitza J, Krusche M, Eskofier BM, Schett G, Morf H. (2022). A Yoga Exercise App Designed for Patients With Axial Spondylarthritis: Development and User Experience Study. JMIR Form Res. 2022 Jun 3;6(6):e34566. doi: 10.2196/34566. PMID: 35657655; PMCID: PMC9206208.

performance test (TPT) with think-aloud protocol and the quality with the German version of the mobile app rating scale (MARS-G)[2].

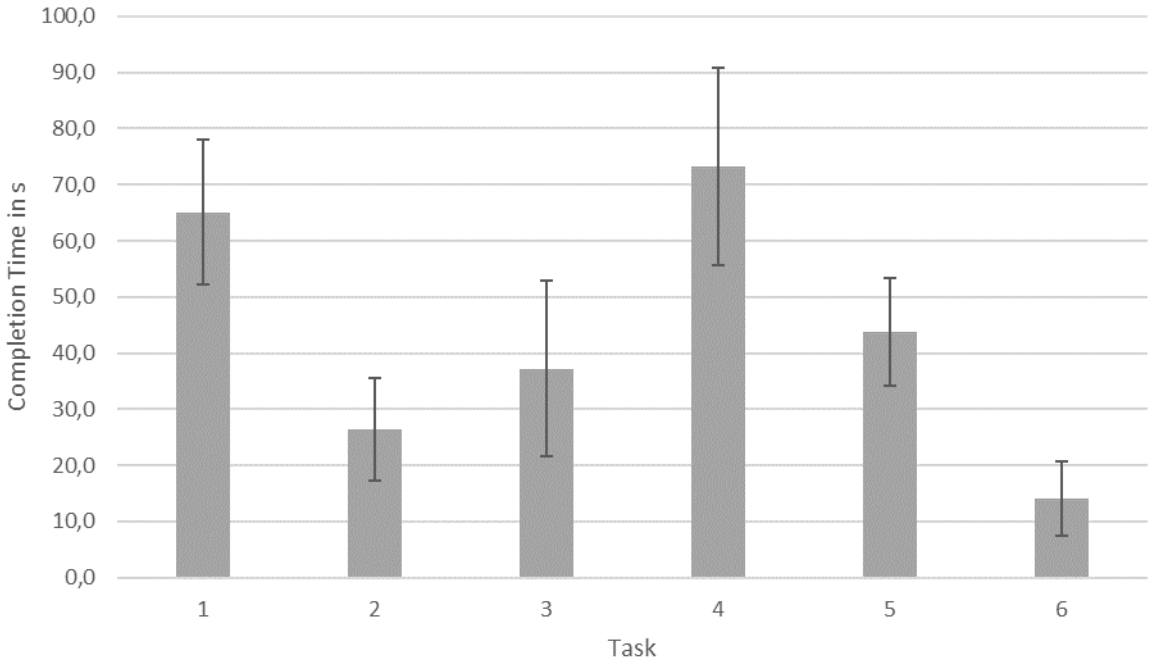


Figure 1: Average completion time per task for the task performance test (TPT). Error bars present the 95%

confidence interval.

Ergebnisse:

In the TPT, the participants had to solve six tasks. The overall task completion rate in the TPT was high (87.5%). Filtering for videos and navigating to perform a test caused the largest issues during the TPT while registering in the app and watching a video was highly intuitive (Figure 1). Additionally, 12 of the 16 participants filled the MARS-G. The quality of YogiTherapy was rated with an average MARS score of 3.79 ± 0.51 from a maximum score of 5 (Table 1). Furthermore, results from the MARS questionnaire demonstrated a positive evaluation regarding functionality and aesthetics.

[2] Knitza J, Tascilar K, Messner EM, Meyer M, Vossen D, Pulla A, Bosch P, Kittler J, Kleyer A, Sewerin P, Mucke J, Haase I, Simon D, Krusche M. (2019). German Mobile Apps in Rheumatology: Review and Analysis Using the Mobile Application Rating Scale (MARS). JMIR Mhealth Uhealth. 2019 Aug 5;7(8):e14991.

Table 1: Mean and standard deviation (STD) of the MARS-G over all participants.

Subscale/Item	**Mean ± STD**
I. Entertaiment	3.58 ± 0.64
II. Interest	4.25 ± 0.83
III. Customization	2.92 ± 0.95
IV. Interactivity	3.33 ± 0.47
V. Target group	3.92 ± 0.49
Engagement mean score	**3.60 ± 0.28**
VI. Performance	4.33 ± 0.62
VII. Ease of use	3.58 ± 0.95
VIII. Navigation	4.00 ± 0.71
IX. Gestural design	3.75 ± 0.83
Functionality mean score	**3.92 ± 0.55**
X. Layout	4.00 ± 0.82
XI. Graphics	4.08 ± 0.76
XII. Visual appeal	3.92 ± 0.76
Aesthetics mean score	**4.00 ± 0.72**
XV. Quality of information	3.92 ± 0.64
XVI. Quantity of information	3.67 ± 0.62
XVII. Visual information	3.83 ± 0.69
XVIII. Credibility	3.08 ± 1.44
Information mean score	**3.63 ± 0.67**
App quality mean score	**3.79 ± 0.51**

XXIV. Would you recommend this app?	3.92 ± 0.95
XXV. How many times do you think you would use this app?	3.92 ± 0.86
XXVI. Would you pay for this app?	2.67 ± 1.11
XXVII. What is your overall star rating of the app?	3.58 ± 0.49
App subjective quality score	**3.52 ± 0.69**

Schlussfolgerung:

The refined and tested YogiTherapy showed promising results amongst most of the participants. In the future, the application could serve its function as a complementary treatment for AS patients. As a substantial advance, we see the free and open availability of the application.

Offenlegungserklärung:

I declare that there is no conflict of interest with the contents of this abstract.

SpA.43

Secukinumab treatment of axial spondyloarthritis in real world: Achievement of fast response results in effective treatment outcomes.

Sabine Kugler[1], Maximilian Klippstein[2 2], Frank Behrens[3], Uta Kiltz[4], Jan Brandt-Jürgens[5], Benjamin Gmeiner[6], Asmir Vodencarevic[6], Daniel Peterlik[6], Sina Mackay[1], Daniel Schulz[1], Michaela Köhm, Guillaume Wendt[6]

[1]Fraunhofer IAIS, Sankt Augustin, Deutschland
[2]Fraunhofer ITMP, Frankfurt, Deutschland
[3]Uniklinik Frankfurt, Frankfurt, Deutschland
[4]Rheumazentrum Ruhr, Herne, Deutschland
[5]Charite, Berlin, Deutschland
[6]Novartis, Nürnberg, Deutschland

Background:

Individualized treatment strategies are of high importance in the treatment of patients with chronic immune-mediated diseases such as axial sponyloarthritis (axSpA) IL17 inhibition has demonstrated good efficacy on all manifestations of axSpA but in some patients a lack of efficacy can be observed. To analyze patient characteristics leading to treatment response pattern in axSpA patients, data from the German non-interventional study “AQUILA” (Kiltz et al. 2019) was analyzed.

Methods:

“AQUILA” includes, in addition to patients with psoriatic arthritis, patients with active axSpA. In the current analysis, patients started treatment within a period of 4 weeks around their baseline visit (V1), and were followed-up over up to 52 weeks (V2-V6). Response in this cohort was defined as a combination of patient- (BASDAI) and physician-derived (PhGA) assessments. Patients who reached a state of remission (BASDAI ≤ 3 and PhGA ≤ 1) or adequate improvement (20% improvement in BASDAI and PhGA compared to baseline) at any time during the study period were considered responders. A fast response was defined as reaching at least adequate improvement within the first 8 weeks of treatment (V2), all other responses were considered as late responses.

Results:

A cohort of 358 axSpA patients was analyzed and divided into 3 subgroups (Table 1).
Fast response was significantly associated with biological naivety (p=0.04) and stronger therapy effect during the further course of treatment with higher rates of 50% response (p=0.007) and remission state (p=0.03).

Conclusion:

Our results show that secukinumab is an effective biologic treatment in axSpA patients. As with every available treatment option, its response is dependent on demographics and disease characteristics. The results underline the dependency of fast response on clinical phenotype. Fast responders seem to benefit from both fast alleviation of symptoms and effective treatment outcomes.

Table 3 Descriptive statistics of demographic and clinical data at baseline visit (V1) of axSpA patients (n=358)

	Subgroups		
	Non-Responders	Late Responders	Fast Responders
Criteria	< 20% improvement n=188 (42%)	≥ 20% improvement after V2 n=54 (15%)	≥ 20% improvement until V2 n=116 (33%)
≥ 50% improvement	0 (0%)	30 (56%)	85 (73%)
Remission (BASDAI ≤ 3 and PhGA ≤ 1)	0 (0%)	17 (32%)	55 (47%)
≥ 20% improvement at week 52	0 (0%)*	50 (65%)*	73 (71%)*
Age, [years] (median)	47	48	47
BMI, [kg/m²] (median)	27,8	27,1	26,7
Smokers	26 (14%)	7 (13%)	12 (10%)
Biologic-naïve	32 (17%)	14 (26%)	45 (39%)
>1 biologic pre-therapy	98 (52%)	16 (29%)	30 (26%)
Steriods concomitant	55 (29%)	11 (21%)	22 (19%)
csDMARDs concomitant	41 (22%)	10(18%)	17 (14%)
300mg Secukinumab	11 (6%)	1 (2%)	2 (2%)
150mg Secukinumab	177 (94%)	53 (98%)	114 (98%)
PhGA (median)	6,2	6	6,1
BASDAI (median)	6	5,1	5
CRP [mg/dl] (median)	4,6	5	6

*To evaluate improvement at week 52 participation of V6 (week 52) was mandatory. Percentage refers to all patients with a documented baseline, V2 and V6 (n=225)

Conflict of Interest:

Dr. med. Maximilian Klippstein - Research grant von Novartis
PD Dr. med. Frank Behrens - Research grant von Novartis
PD Dr. med. Uta Kiltz - Research grant von Novartis
PD Dr. Jan Brandt-Jürgens - Research grant von Novartis
Benjamin Gmeiner - are employees of Novartis
Asmir Vodencarevic - are employees of Novartis
Dr. Daniel Peterlik - are employees of Novartis
Sabine Kugler - Research grant von Novartis
Sina Mackay - Research grant von Novartis
Daniel Schulz - Research grant von Novartis
Dr. med. Michaela Köhm - Research grant von Novartis
Guillaume Wendt - are employees of Novartis

SpA.44

Resolution of enthesitis and peripheral arthritis with bimekizumab in patients with axial spondyloarthritis: Week 52 results from the BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 phase 3 studies

Tue Wenzel Kragstrup[9,10], Philip J. Mease[3], Dennis G. McGonagle[11], Mindy Kim[6], Clementina López-Medina[4], Denis Poddubnyy[2], Sofia Ramiro[1], Vanessa Taieb[8], Carmen Fleurinck[5], Ute Massow[7]

[1]Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Niederlande
[2]Department of Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
[3]Swedish Medical Center and Providence St. Joseph Health, University of Washington, Seattle, Washington, United States
[4]Rheumatology Department, Reina Sofia Hospital, IMIBIC, University of Córdoba, Córdoba, Spain
[5]UCB Pharma, Brussels, Belgium
[6]UCB Pharma, Smyrna, United States
[7]UCB Pharma, Monheim am Rhein, Deutschland
[8]UCB Pharma, Colombes, France
[9]Department of Biomedicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark
[10]Department of Rheumatology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark
[11]Academic Unit for the Musculoskeletal Diseases, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, Vereinigtes Königreich

---

Introduction:

A history of enthesitis or peripheral arthritis has been reported in >30% of axial spondyloarthritis (axSpA) patients.[1] Bimekizumab (BKZ), a monoclonal IgG1 antibody that selectively inhibits interleukin (IL)-17F in addition to IL-17A, has demonstrated efficacy in phase 3 studies in patients with non-radiographic (nr-)axSpA (BE MOBILE 1) and radiographic axSpA (r-axSpA; BE MOBILE 2).[2,3] This study evaluates the impact of BKZ on peripheral manifestations of axSpA, to Week (Wk) 52.

Methods:

Patients in BE MOBILE 1 (NCT03928704) and 2 (NCT03928743) were randomised to receive subcutaneous BKZ 160mg every 4wks (Q4W) or placebo (PBO) to Wk16. From Wk16 all patients received BKZ 160mg Q4W.[2]
Among patients with enthesitis (MASES>0), >0 swollen joint (SJC>0), or >0 tender joint (TJC>0) at baseline, we report mean change from baseline (CfB). Patients (%) achieving resolution of enthesitis (MASES=0 in patients with baseline MASES>0) and peripheral arthritis (SJC=0 in patients with baseline SJC>0), is reported.

Results:

At baseline, 73.2% nr-axSpA (BKZ:94/128, PBO:92/126) and 59.9% r-axSpA patients (BKZ:132/221, PBO:67/111) had enthesitis; peripheral arthritis (SJC>0) was present in 34.6% (BKZ:45/128, PBO:43/126) and 19.9% (BKZ:44/221, PBO:22/111) of nr-axSpA and r-axSpA patients, respectively. Baseline MASES, SJC and TJC were largely similar between treatment arms (**Table**).
Across the axSpA spectrum, greater mean CfB in MASES was achieved with BKZ vs PBO at Wk16; improvements continued to Wk52 with continuous BKZ and in patients switching from PBO to BKZ at Wk16 (**Table**). >50% BKZ patients achieved complete resolution of enthesitis at Wk16 vs <33% of PBO patients; by Wk52, responses of PBO/BKZ-switchers approached those of BKZ patients (**Figure**).
At Wk16, greater mean CfB in SJC and TJC was achieved in BKZ vs PBO-randomised patients with nr-axSpA. Improvements largely continued to Wk52 with BKZ for both treatment arms (**Table**).
Resolution of peripheral arthritis was achieved by >57% of BKZ vs >41% of PBO-randomised patients at Wk16; by Wk52, proportions were similar among continuous BKZ and PBO/BKZ-switcher patients (**Figure**).

Conclusion:

BKZ treatment resulted in sustained improvements in peripheral manifestations across the axSpA spectrum. Resolution of enthesitis was achieved in ~half of BKZ-treated patients by Wk52; a similar pattern was observed for peripheral arthritis.

References:

1. López-Medina C. RMD Open 2021;7(1):e001450
2. Baraliakos X. Arthritis Rheumatol 2022;74(suppl 9)
3. Boel A. Ann Rheum Dis 2019;78:1545–9

Acknowledgements:

Funded by UCB Pharma. Medical writing support provided by Costello Medical and funded by UCB Pharma.

Disclosure Statement:

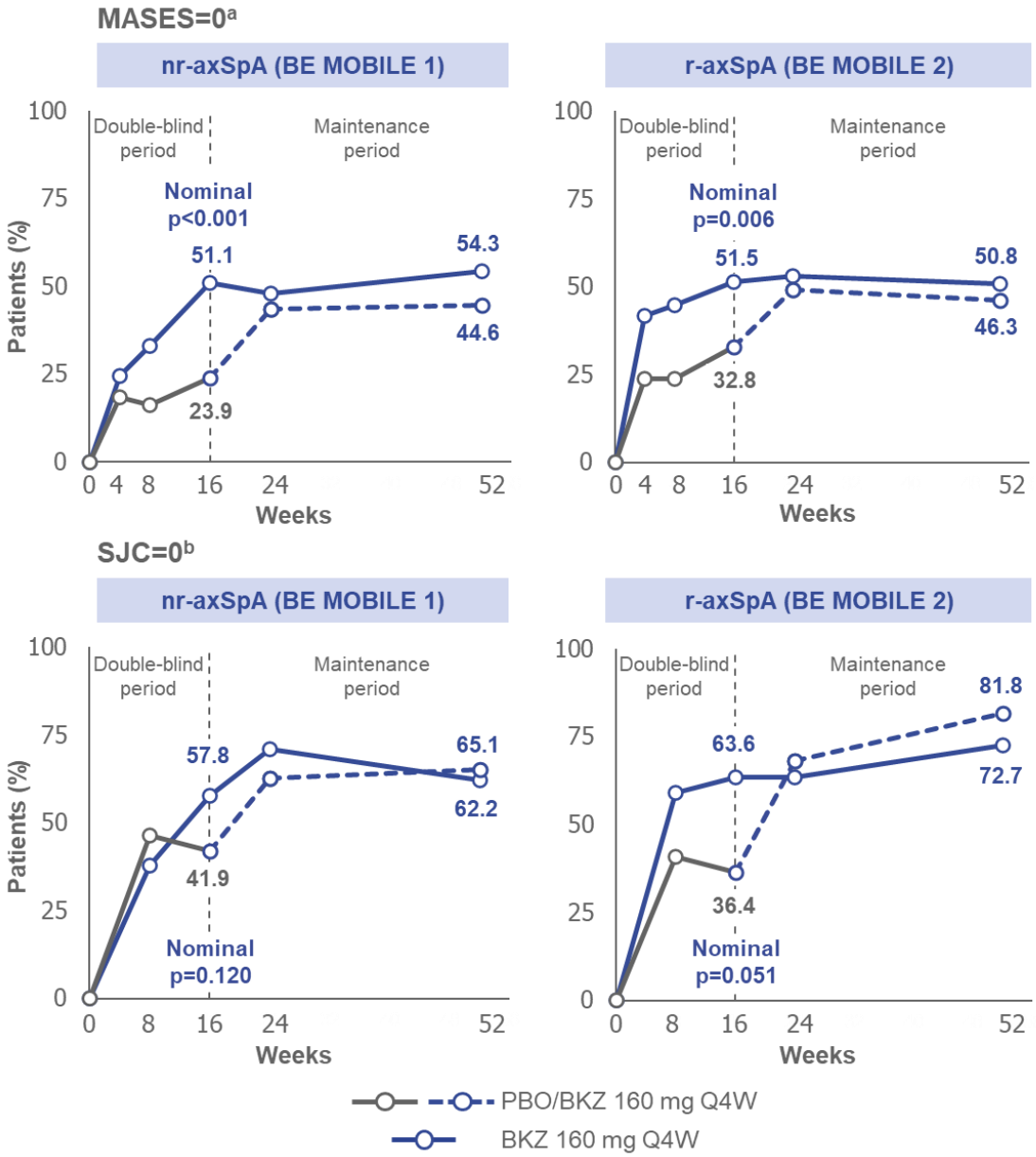
SR: Research grants from AbbVie, Galapagos, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; Consultant for AbbVie, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi and UCB Pharma. **DP**: Speaker for AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; Consultant for AbbVie, Biocad, Eli Lilly, Gilead, GSK, MSD, Moonlake Pharma, Novartis, Pfizer, Samsung Bioepis and UCB Pharma; Grant/research support from AbbVie, Eli Lilly, MSD, Novartis and Pfizer. **PJM**: Research grants from AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer, Sun Pharma and UCB Pharma; Consultant for AbbVie, Acelyrin, Aclaris, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, Moonlake Pharma, Novartis, Pfizer, Sun Pharma and UCB Pharma; Speakers' bureau from AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer and UCB Pharma. **CL-M**: Grant/research support from AbbVie, Eli Lilly, Novartis and UCB Pharma; Consultant for Eli Lilly, Novartis and UCB Pharma; Speaker for AbbVie, Eli Lilly, Janssen, MSD, Novartis and UCB Pharma. **CF, MK, UM, VT**: Employees of UCB Pharma. **TWK**: Research grants from Gilead; Consultant for Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Gilead and UCB Pharma; Speaker for AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Novartis, Pfizer and UCB Pharma. **DGM**: Grant/research support from AbbVie, Celgene, Janssen, Merck, Novartis and Pfizer; Consulting fees and honoraria from AbbVie, Celgene, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; Speaker's bureau for AbbVie, Celgene, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer and UCB Pharma.

Table. Mean baseline and CfB in enthesitis and peripheral arthritis [MI]

		Baseline		Week 16 CfB			Week 52 CfB	
Mean (SE)		PBO	BKZ 160 mg Q4W	PBO	BKZ 160 mg Q4W	Nominal p value	PBO/BKZ 160 mg Q4W	BKZ 160 mg Q4W
MASES[a]	nr-axSpA[b]	4.9 (0.4)	4.8 (0.3)	−1.3 (0.3)	−2.4 (0.3)	0.013	−2.9 (0.4)	−3.6 (0.3)
	r-axSpA[c]	4.4 (0.3)	4.2 (0.3)	−1.5 (0.3)	−2.4 (0.3)	0.003	−3.2 (0.3)	−2.9 (0.3)
SJC[d]	nr-axSpA[e]	3.8 (0.5)	4.2 (0.8)	−1.3 (0.6)	−3.1 (0.7)	0.007	−2.9 (0.4)	−2.5 (0.8)
	r-axSpA[f]	3.9 (0.7)	4.7 (0.6)	−2.1 (0.5)	−3.6 (0.5)	0.074	−3.6 (0.8)	−4.2 (0.6)
TJC[g]	nr-axSpA[h]	6.3 (0.6)	6.0 (0.8)	−1.1 (0.5)	−3.0 (0.7)	0.008	−3.5 (0.6)	−4.0 (0.8)
	r-axSpA[i]	5.4 (0.6)	5.3 (0.6)	−2.9 (0.5)	−2.5 (0.4)	0.401	−4.5 (0.6)	−4.0 (0.5)

Randomised set. [a]Assessed in patients with: [a]MASES >0 at baseline: [b]PBO n=92; BKZ n=94; [c]PBO n=67; BKZ n=132; [d]SJC >0 at baseline: [e]PBO n=43; BKZ n=45; [f]PBO n=22; BKZ n=44; [g]TJC >0 at baseline: [h]PBO n=85; BKZ n=78; [i]PBO n=61; BKZ n=116. P values without any multiplicity adjustment are indicated as nominal p values and should not be used as an indicator of statistical significance.

Figure. Resolution of enthesitis and peripheral arthritis to Week 52 [NRI]



Randomised set. Assessed in patients with: [a]MASES >0 at baseline: nr-axSpA: PBO n=92, BKZ n=94; r-axSpA: PBO n=67, BKZ n=132, or [b]SJC >0 at baseline: nr-axSpA: PBO n=43, BKZ n=45; r-axSpA: PBO n=22, BKZ n=44. P values represent odd ratios for BKZ vs PBO comparison, calculated using logistic regression with factors for treatment, region, MRI/CRP classification (BE MOBILE 1 only) and prior TNFi exposure (BE MOBILE 2 only). P values without any multiplicity adjustment are indicated as nominal p values and should not be used as an indicator of statistical significance.

Abbreviations: BKZ: bimekizumab; CfB: change from baseline; CRP: C-reactive protein; MASES: Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score; MI: multiple imputation; MRI: magnetic resonance imaging; nr-axSpA: non-radiographic axial spondyloarthritis; NRI: non-responder imputation; PBO: placebo; Q4W: every four weeks; r-axSpA: radiographic axial spondyloarthritis; SE: standard error; SJC: swollen joint count; TJC: tender joint count.

SpA.45

Safety profile of bimekizumab at Week 16 in patients with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: Results from four placebo-controlled phase 3 studies

Ute Massow[7], Deepak Assudani[6], Robert Landewé[10], Denis Poddubnyy[1], Julie Shepherd-Smith[6], Carmen Fleurinck[8], Katy White[6], Philip J. Mease[3], Ana-Maria Orbai[4], Luke Peterson[9], Lianne S. Gensler[2], Vish Shende[6], Richard B. Warren[5], Barbara Ink[6]

[1]Department of Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
[2]University of California San Francisco, San Francisco, CA, United States
[3]Swedish Medical Center/Providence St. Joseph Health and University of Washington, Seattle, Washington, United States
[4]Division of Rheumatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, United States
[5]Dermatology Centre, Salford Royal NHS Foundation Trust, Manchester NIHR Biomedical Research Centre, The University of Manchester, Manchester, Vereinigtes Königreich
[6]UCB Pharma, Slough, Vereinigtes Königreich
[7]UCB Pharma, Monheim am Rhein , Deutschland
[8]UCB Pharma, Brussels, Belgium
[9]UCB Pharma, Morrisville, North Carolina, United States
[10]Amsterdam Rheumatology & Clinical Immunology Center, Amsterdam, and Zuyderland MC, Heerlen, Niederlande

---

Introduction:

Bimekizumab (BKZ) is a monoclonal IgG1 antibody that selectively inhibits interleukin (IL)-17F in addition to IL-17A.
Here, we report Week (Wk) 0–16 safety of BKZ and placebo (PBO) in 2 axial spondyloarthritis (axSpA) and 2 psoriatic arthritis (PsA) phase 3 studies.

Methods:

Patients (pts) in 2 safety pools received ≥1 dose of subcutaneous BKZ 160 mg or PBO every 4 wks during Wks 0–16 (double-blind phase) of BE MOBILE 1 + BE MOBILE 2 in axSpA (NCT03928704; 03928743); BE OPTIMAL + BE COMPLETE in PsA (NCT03895203; 03896581) (**Figure**).[1–4]

Results:

Wk 16 completion rates: 95.8% (PBO), 97.1% (BKZ) in axSpA; 95.9% (PBO), 97.1% (BKZ) in PsA. Most frequently reported treatment-emergent adverse events in ≥3% pts on BKZ were nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, oral candidiasis and headache (**Table**). See **Table** for adverse events of special interest. Serious infections occurred in 5 pts (axSpA: 1 [0.4%] PBO, 1 [0.3%] BKZ; PsA: 0 PBO, 3 [0.4%] BKZ). Fungal infections were all local and reported as mild/moderate by investigators; more *Candida* infections were seen on BKZ (axSpA: 15 pts [4.3%]; PsA: 18 [2.6%]) than PBO (axSpA: 0; PsA: 2 [0.5%]) and led to discontinuation by 3 pts on BKZ (1 axSpA, 2 PsA). In axSpA pts, uveitis occurred in 11 (4.6%) on PBO and 2 (0.6%) on BKZ; inflammatory bowel disease occurred in 1 (0.4%) pt on PBO, 2 (0.6%) on BKZ. No uveitis/IBD cases in PsA by Wk 16 (PBO or BKZ). No deaths, active tuberculosis, suicidal ideation/behaviour, or major adverse cardiac events were reported in any study to Wk 16.

Conclusion:

The overall safety profile of BKZ was in line with previous phase 2 trials in axSpA and PsA, with a low rate of discontinuation. As expected, due to inhibition of IL-17, there was a higher rate of oral candidiasis compared to PBO.

References:

1. Deodhar A. Ann Rheum Dis. 2022;81:772–3
2. Van der Heijde D. Ann Rheum Dis. 2022;81:12–3
3. McInnes I. Ann Rheum Dis. 2022;81:206–7
4. Merola J. Ann Rheum Dis. 2022;81:167–9
5. Boel A. Ann Rheum Dis. 2019;78:1545–9

Acknowledgements:

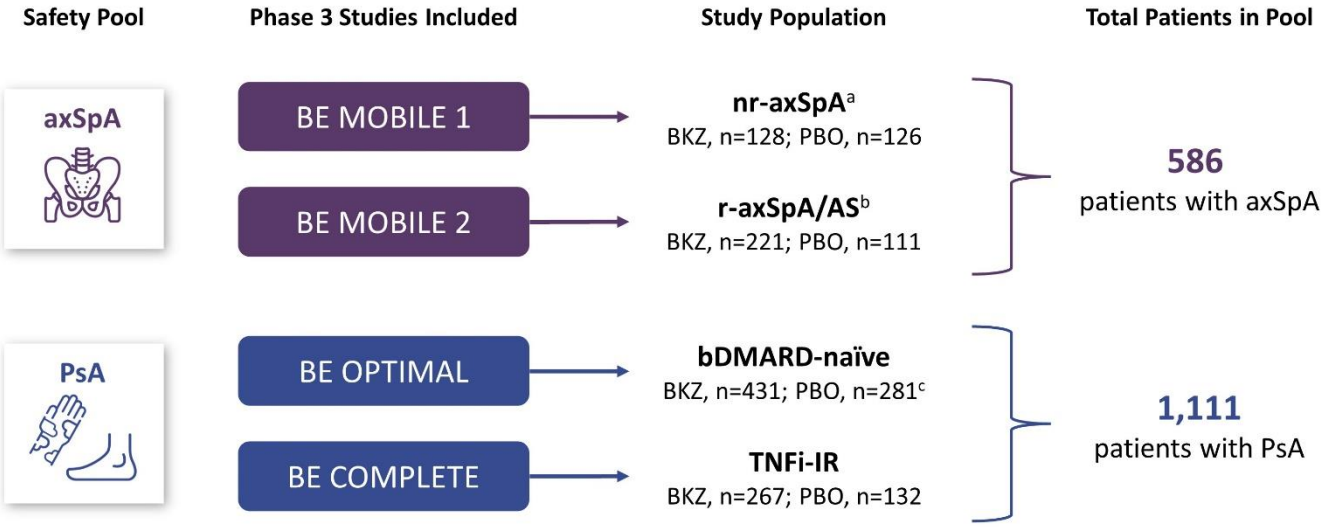
This study was funded by UCB Pharma. Medical writing support was provided by Costello Medical, funded by UCB Pharma.

Disclosure Statement:

DP: Speaker for AbbVie, BMS, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; Consultant for AbbVie, Biocad, Eli Lilly, Gilead, GSK, MSD, Moonlake, Novartis, Pfizer, Samsung Bioepis and UCB Pharma; Grant/research support from: AbbVie, Lilly, MSD, Novartis and Pfizer. **LSG**: Consultant for AbbVie, Acelyrin, Eli Lilly, Fresenius Kabi, Janssen, Novartis, Pfizer and UCB Pharma; grants from Novartis and UCB Pharma paid to institution. **PJM:** Research grants from AbbVie, Amgen, BMS, Eli Lilly, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer, Sun Pharma and UCB Pharma; consultancy fees from AbbVie, Acelyrin, Aclaris, Amgen, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, Moonlake Pharma, Novartis, Pfizer, Sun Pharma and UCB Pharma; speakers' bureau from AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer and UCB Pharma. **AMO:** Research grants to Johns Hopkins University from AbbVie, Amgen and Janssen; consulting fees from BMS, Janssen, Sanofi and UCB Pharma. **RBW:** Consulting fees from AbbVie, Almirall, Amgen, Arena, Astellas, Avillion, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, GSK, Janssen, LEO Pharma, Novartis, Pfizer, Sanofi and UCB Pharma; research grants to his institution from AbbVie, Almirall, Janssen, LEO Pharma, Novartis and UCB Pharma; honoraria from Astellas, DiCE, GSK and Union. **BI:** Employee of UCB Pharma; shareholder of AbbVie, GlaxoSmithKline and UCB Pharma. **UM, CF, VS, JSS:** Employees of

UCB Pharma. **DA:** Former employee and shareholder of UCB Pharma (at time of study); current employee of GSK. **LP, KW:** Employees and shareholders of UCB Pharma. **RL:** Consultancy fees from AbbVie, AstraZeneca, BMS, Novartis, Pfizer, Eli Lilly and UCB Pharma; research grants from AbbVie, Pfizer, Novartis and UCB Pharma; owner of Rheumatology Consultancy BV, an AMS company under Dutch law.

Figure. Two safety pools (axSpA, PsA) of pts from four phase 3 studies



[a]Patients included in BE MOBILE 1 met ASAS classification criteria. Patients with radiographic sacroiliitis were excluded; [b]Patients included in BE MOBILE 2 met modified New York criteria and ASAS classification criteria, therefore the terms r-axSpA and AS may be used interchangeably;[5] [c]BE OPTIMAL also included an adalimumab treatment arm. Patients randomised to this arm are not included in the PsA safety pool.

Abbreviations: AESI: adverse events of special interest; AS: ankylosing spondylitis; ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society; axSpA: axial spondyloarthritis; bDMARD: biologic disease-modifying antirheumatic drug; BKZ: bimekizumab; IBD: inflammatory bowel disease; nr-axSpA: non-radiographic axSpA; PBO: placebo; PsA: psoriatic arthritis; pt: patient; Q4W: every 4 weeks; r-axSpA: radiographic axSpA; TEAE: treatment-emergent adverse event; TNFi-IR: tumour necrosis factor inhibitor-inadequate response.

Table. Summary of TEAEs to Wk 16

	axSpA BE MOBILE 1 [nr-axSpA] + BE MOBILE 2 [r-axSpA/AS] (N=586)		**PsA** BE OPTIMAL [bDMARD-naïve] + BE COMPLETE [TNFi-IR] (N=1,111)	
TEAEs, n (%) *MedDRA v19.0*	**PBO (N=237)**	**BKZ 160 mg Q4W (N=349)**	**PBO (N=413)**	**BKZ 160 mg Q4W (N=698)**
Pt-years at risk	73.0	108.6	128.5	218.7
All	119 (50.2)	200 (57.3)	183 (44.3)	365 (52.3)
Severe	1 (0.4)	3 (0.9)	0	9 (1.3)
Led to study discontinuation	5 (2.1)	8 (2.3)	3 (0.7)	10 (1.4)
Drug-related[a]	37 (15.6)	97 (27.8)	39 (9.4)	136 (19.5)
Serious	2 (0.8)	4 (1.1)	3 (0.7)	12 (1.7)
Most common[b] Nasopharyngitis Upper respiratory tract infection Oral candidiasis Headache	 10 (4.2) 16 (6.8) 0 7 (3.0)	 29 (8.3) 15 (4.3) 13 (3.7) 12 (3.4)	 14 (3.4) 20 (4.8) 0 7 (1.7)	 50 (7.2) 27 (3.9) 16 (2.3) 25 (3.6)
AESI				
Serious infections	1[c] (0.4)	1[d] (0.3)	0	3[e] (0.4)
Fungal infections[f] *Candida* infections Oral candidiasis[h]	0 0 0	22 (6.3) 15[g] (4.3) 13 (3.7)	4 (1.0) 2 (0.5) 0	32 (4.6) 18 (2.6) 16 (2.3)
Liver function test changes/enzyme elevations Alanine aminotransferase Aspartate aminotransaminase Hepatic enzyme increased	6 (2.5) 1 (0.4) 0 1 (0.4)	15 (4.3) 5 (1.4) 6 (1.7) 1 (0.3)	11 (2.7) 3 (0.7) 2 (0.5) 3 (0.7)	22 (3.2) 5 (0.7) 3 (0.4) 4 (0.6)
Malignancies	0	0	2[i] (0.5)	1[j] (0.1)
Adjudicated IBD[j] Crohn's disease Ulcerative colitis	1 (0.4) 0 1 (0.4)	2 (0.6) 1 (0.3) 1 (0.3)	0 0 0	0 0 0
Uveitis With prior history No prior history	11 (4.6) 9 (3.8) 2 (0.8)	2 (0.6) 1 (0.3) 1 (0.3)	0 0 0	0 0 0
Neutropenia	0	2 (0.6)	1 (0.2)	9 (1.3)
Injection site reactions	4 (1.7)	12 (3.4)	3 (0.7)	8 (1.1)

[a]Per investigator assessment; [b]Occurring in ≥3% BKZ-treated pts; [c]Unknown viral infection; [d]Hepatitis A infection; [e]2 pneumonia, 1 bronchitis; [f]None systemic, all localised mucocutaneous and none serious; [g]1 infection classified as opportunistic (oropharyngeal candidiasis); [h]*Candida* infection preferred terms occurring in >1 BKZ-treated patient are reported; [i]Breast cancer stage I, basal cell carcinoma; [j]Basal cell carcinoma; [h]Definite/probable, 0 cases with prior history.

SpA.46

Assessment of pain outcomes in a phase 2 trial of a selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, deucravacitinib, in patients with active psoriatic arthritis

Vibeke Strand[5], Philip J Mease[1], Jiyoon Choi[6], Miroslawa Nowak[6], Thomas Lehman[6], Alexis Ogdie-Beatty[3], Lihi Eder[2], Subhashis Banerjee[6], Atul Deodhar[4]

[1]Swedish Medical Center/Providence St. Joseph Health and University of Washington, Seattle, WA, United States
[2]Institute of Medical Science, University of Toronto, Toronto, Canada
[3]Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, United States
[4]Oregon Health & Science University, OHSU Rheumatology Clinic, Portland, OR, United States
[5]Stanford University, Division of Immunology and Rheumatology, Palo Alto, CA, United States
[6]Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, United States

Introduction:

Pain is commonly cited by patients with psoriatic arthritis (PsA) as affecting their daily activities and quality of life. Inflammation due to a variety of cytokines whose signaling is dependent on TYK2, such as interleukin (IL)-23, can lead to pain in PsA. Deucravacitinib (DEUC) is a first-in-class, oral, selective, allosteric inhibitor of TYK2, approved in multiple countries for the treatment of adults with plaque psoriasis.[1,2] DEUC was efficacious vs placebo (PBO) in a phase 2 trial in patients with active PsA, and levels of cytokines downstream of IL-23, including IL-17A, were reduced with DEUC treatment vs PBO.[3,4]

Methods:

The objective of the current study was to characterize the effect of DEUC on pain across different instruments, and alignment across pain instruments, in patients in the phase 2 PsA trial. Patients with PsA (N=203) were randomized 1:1:1 to PBO, DEUC 6 mg once daily (QD), or DEUC 12 mg QD. Three instruments were used to assess pain up to week 16: (1) Patient Global Assessment of Pain visual analog scale (Pain VAS), scored from 0-100; (2) Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) Pain instrument, scored from 0-10; and (3) 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) Bodily Pain question, which asks patients to rate their pain on scale of 1-6 ranging from “none” to “very severe.” Mean change from baseline (BL) in pain scale scores, the proportion of patients who reported meaningful improvements in pain, and Pearson’s correlation between pain scales (Pain VAS and PsAID Pain) and disease efficacy measures were evaluated.

Results:

BL mean Pain VAS score was 64.1 and BL mean PsAID Pain score was 6.4, and scores were generally similar across treatment groups. Percentages of patients who reported improvements in Pain VAS (**Figure**) and PsAID Pain were consistently greater with DEUC treatment compared with PBO, with improvements in pain being similar between males and females across instruments. The pain assessments correlated with one another both at baseline (**Table**) and over time through week 16, with some divergent responses to pain questions also being observed. At baseline, both assessments of pain strongly correlated with Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) and with Patient Global Assessment of Disease Activity (PtGA) (**Table**).

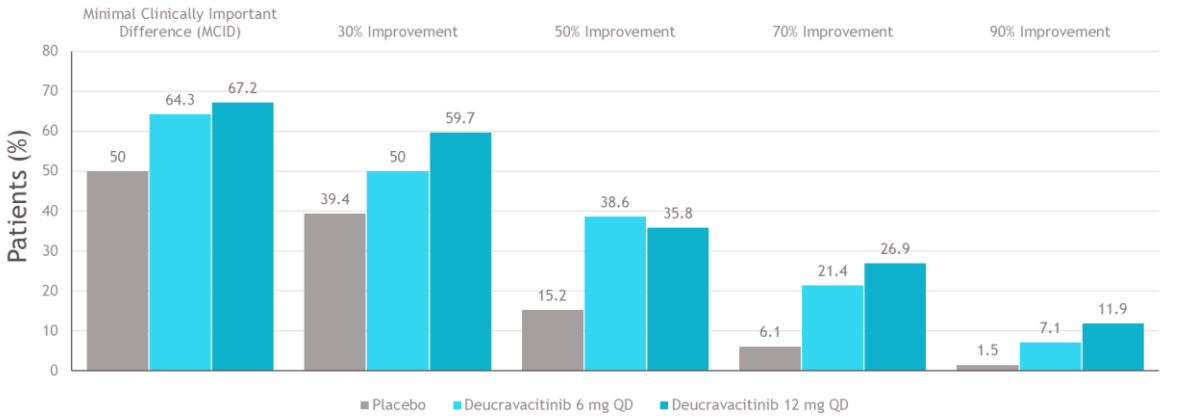
Conclusion:

A higher proportion of patients with PsA treated with DEUC reported clinically meaningful improvements in pain compared with PBO. Patient-reported pain was overall well-correlated across instruments; however, some divergence was also observed.

References:

4. Armstrong A, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):29-39.
5. Strober B, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):40-51.
6. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(6):815-822.
7. FitzGerald O, et al. Presented at the 2021 ACR Convergence, American College of Rheumatology; Nov 5-9, 2021.

Figure. Percentage of patients who reported improvements in pain at week 16 via Pain VAS.



Missing values imputed using nonresponder imputation method. Minimal Clinically Important Difference is defined as ≥10-point reduction in change from baseline, or ≥15% reduction in percent change from baseline on a scale of 0-100.
QD, once daily; VAS, visual analog scale.

Table. Pearson's correlation between pain assessments at baseline and other baseline disease activity measures.

	Pain VAS	PsAID Pain
Pain VAS	–	0.751
PsAID Pain	0.751	–
PASDAS	0.618	0.578
PtGA	0.653	0.583
DAPSA	0.495	0.483
DAS28	0.466	0.475
HAQ-DI	0.423	0.498
TJC	0.351	0.386
PGA	0.367	0.286
SJC	0.305	0.291
CRP	0.190	0.220

The strength of the Pearson's correlation coefficient is coded by color, with green being a strong correlation (0.5-1.0), yellow is medium (0.3-0.5), and blue is weak (0.1-0.3). CRP, C-reactive protein; DAPSA, Disease Activity in Psoriatic Arthritis; DAS28, Disease Activity Score – 28 joint; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire – Disability Index; PASDAS, Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PGA, Physician Global Assessment of Disease Activity; PsAID, Psoriatic Arthritis Impact of Disease; PtGA, Patient Global Assessment of Disease Activity; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count; VAS, visual analog scale.

Sponsor:

This study was sponsored by Bristol Myers Squibb. Professional medical writing assistance was provided by Cory Hussar, PhD, at Peloton Advantage, LLC, an OPEN Health company, Parsippany, NJ, USA, and funded by Bristol Myers Squibb.

Disclosures:

PJM: Research grants: AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Sun Pharma, and UCB; Consulting and/or speaker fees: AbbVie, Acelyrin, Aclaris, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Novartis, Pfizer, SUN Pharma, UCB, Ventyx, and Xinthera
AO-B: Consulting/Advisory Boards: AbbVie, Amgen, BMS, Celgene, Corrona, Gilead, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, and UCB; Grants: Pfizer to Penn, Novartis to Penn, Amgen to Forward/NDB; Royalties: Novartis to husband
AD: Consulting and/or Advisory Boards: AbbVie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, GlaxoSmithKline, Janssen, Novartis, Pfizer, and UCB; Research grants: AbbVie, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, and UCB
VS: Consultant: AbbVie, Amgen, Arena, AstraZeneca, Bayer, Biosplice, Bioventus, Blackrock, BMS, Boehringer Ingelheim, Celltrion, Chemocentryx, EMD Serono, Equilium, Eupraxia, Flexion, Galapagos, Genentech/Roche, Gilead, GSK, Horizon, Ichnos, Inmedix, Janssen, Kiniksa, Kypha, Lilly, Merck, MiMedx, Novartis, Pfizer, Regeneron, Rheos, Samsung, Sandoz, Sanofi, Scipher, Servier, Setpoint, Spherix, Tonix, and UCB
SB, MN, JC, TL: Employees and shareholders: Bristol Myers Squibb

Vaskulitiden & Kollagenosen

VK.01

Der Effekt von Blutflussrestriktionstraining bei Patienten mit Polymyalgia rheumatica im Vergleich zu konventionellem Krafttraining – eine prospektive randomisiert-kontrollierte Pilotstudie (PORFLOW-Studie)

Claus-Jürgen Bauer[1], Luisa Kürten[1], Simon Petzinna[1], Peter Brossart[1], Peter Preuß[2], Valentin Schäfer[1]

[1]Medizinische Klinik und Poliklinik III für Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland
[2]Hochschulsport, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, Deutschland

---

Einleitung:

Die Polymyalgia rheumatica (PMR) ist die zweithäufigste rheumatologische Erkrankung über dem 50. Lebensjahr. Es bestehen ausgeprägte Schmerzen, insbesondere im Bereich des Schulter- und Beckengürtels. Durch die konsekutive Immobilisation der Betroffenen kommt es zu einer Abwärtsspirale mit zunehmendem Muskelabbau und Einschränkung der Alltagsfunktion. Im Bewusstsein um diesen Verlauf formulieren die europäische (EULAR) und amerikanische Fachgesellschaft (ACR) die wissenschaftliche Untersuchung nicht-pharmakotherapeutischer sport-vermittelter Behandlungsansätze als explizites Ziel in ihrer Forschungsagenda (2015 EULAR-ACR-Leitlinien [1]). Einen vielversprechenden Ansatz zur Heranführung von PMR-Patienten an sportliche Aktivität bietet das ursprünglich als Rehabilitationsmaßnahme entworfene Kaatsu-Blutflussrestriktionstraining (BFR), welches unter Verwendung von an den Extremitäten angelegten pneumatischen Manschetten erfolgt, die bis zu einem vordefinierten Druck aufgepumpt werden. Im Gegensatz zum konventionellen Krafttraining verspricht diese Methodik den Vorteil, dass durch den zusätzlichen hypoxie-vermittelten Trainingsreiz mit geringerem Trainingsgewicht trainiert werden kann und somit trotz geringerer Belastung und bewegungsapparats- und gelenkschonenderem Training ein vergleichbarer Hypertrophiereiz für die Muskulatur des Patienten erzielt wird. Erstmalig weltweit präsentieren wir ein Studienkonzept zur Untersuchung des Effekts von Kaatsu-Blutflussrestriktionstraining.

Methoden:

Ziel dieser prospektiven Pilotstudie ist der Einschluss von insgesamt 60 PMR-Patienten, die über einen Zeitraum von 12 Wochen zweimal wöchentlich trainieren. Die Randomisierung erfolgt über die Interventionsgruppen Kaatsu-BFR-Training (20 Probanden) und konventionelles Krafttraining (20 Probanden), sowie die Nicht-Interventionsgruppe (20 Probanden). Vor und nach der (Nicht-)Trainingsphase wird die Krankheitsaktivität mittels verschiedener Fragebögen (SF-36, BAS, FFB, FACIT-Fatigue, IPAQ,) und labormedizinischer Parameter (CRP, BSG) standardisiert erfasst. Darüber hinaus

erfolgt eine Bioimpedanzanalyse, Sonographie der Muskelquerschnitte bzw. Schulter- und Hüftgelenke sowie eine Myokinanalyse.

Ergebnisse:

Die Patientenrekrutierung hat begonnen. Unsere bisherigen Daten aus der Kaatsu-BFR-Trainingsanwendung bei Patienten mit rheumatoider und Psoriasis Arthritis geben Anlass zur Erwartung sehr vielversprechender Ergebnisse.

Schlussfolgerung:

Die 2015 publizierten EULAR-ACR-Leitlinien unterstreichen die Dringlichkeit der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit sport-vermittelten Behandlungskonzepten bei Polymyalgia rheumatica-Patienten. Ziele sind der Erhalt von Muskelmasse und der Alltagsfunktionsfähigkeit sowie die Reduktion der Sturz- und, insbesondere glucocorticoid-vermittelten, Osteoporose-Neigung. Erste Ergebnisse dieser Pilotstudie werden im Herbst 2023 erwartet.

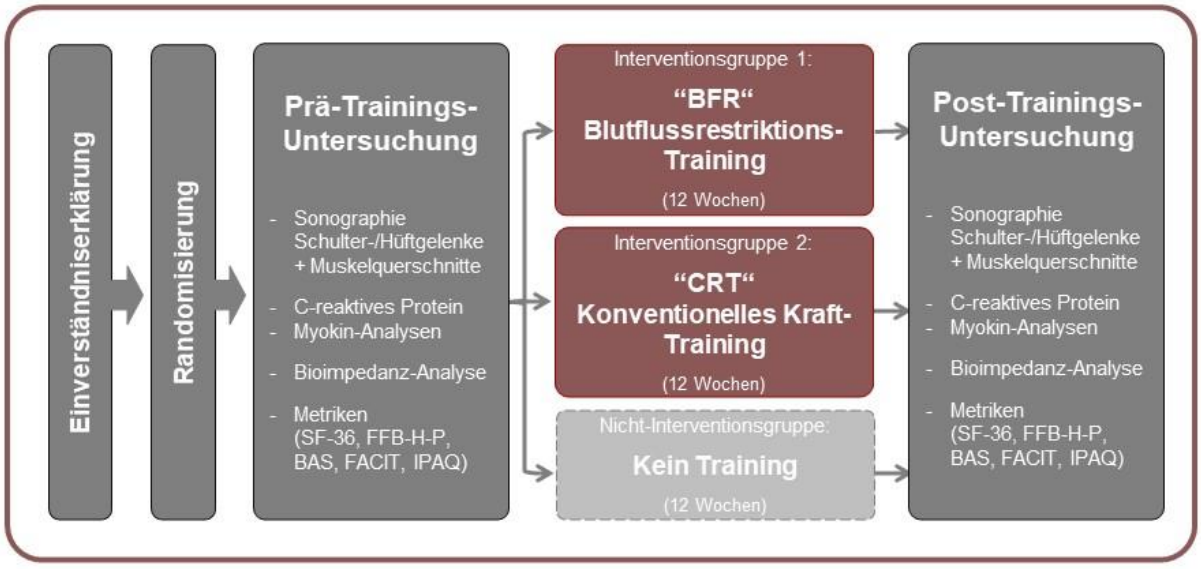
Quellenangaben:

1 Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Annals of the Rheumatic Diseases 2015;74:1799-1807.

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

Abbildung: Studiendesign der PORFLOW-Studie
BFR = Kaatsu-Blutflussrestriktionstraining
CRT = Konventionelles Krafttraining



VK.02

Impact of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease with and without pulmonary hypertension on survival in over 5,000 patients

Cord Sunderkötter[21], Jan Ehrchen[19], Ina Kötter[10], Peter Korsten[14], Pia Moinzadeh[1], Hanns Martin Lorenz[26], Ulf Müller-Ladner[6], Max Oberste[3], Alexander Kreuter[24], Laura Susok[15], Nicolas Hunzelmann[1], Elise Siegert[8], Margitta Worm[17], Christiane Pfeiffer[11], Gabriela Riemekasten[5], Ilona Jandova[18], Marc Schmalzing[12], Michael Kreuter[26], Andreas Ramming[22], Francesco Bonella[2], Jörg Henes[7], Tim Schmeiser[23], Gabriele Zeidler[13], Aaron Juche[16], Norman Görl[25], Claudia Günther[9], Gernot Keyßer[20], Norbert Blank[4]

[1]Universitätsklinikum Köln (AÖR), Klinik für Dermatologie und Venerologie, Köln, Deutschland
[2]Ruhrlandklinik, Klinik für Pneumologie, Essen, Deutschland
[3]Universität zu Köln, Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik, Köln, Deutschland
[4]Department Innere Medizin/Klinik für Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie, Rheumatologie, Heidelberg, Deutschland
[5]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Lübeck, Deutschland
[6]Kerckhoff-Klinik, Klinik für Rheumatologie, Bad Nauheim, Deutschland
[7]Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für interdisziplinäre Rheumatologie, Tübingen, Deutschland
[8]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Rheumatologie, Berlin, Deutschland
[9]Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik für Dermatologie, Dresden, Deutschland
[10]Klinikum Bad Bramstedt GmbH, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Bad Bramstedt, Deutschland
[11]LMU München, Klinik für Dermatologie, München, Deutschland
[12]Universitätsklinikum Würzburg (UKW), Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Würzburg, Deutschland
[13]Johanniter-Krankenhaus Treuenbrietzen, Klinik für Rheumatologie, Osteopathie und Schmerztherapie, Treuenbrietzen, Deutschland
[14]Universitätsklinikum Göttingen, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland
[15]St. Josef-Hospital - Katholisches Klinikum Bochum, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Bochum, Deutschland
[16]Immanuel Krankenhaus Berlin | Standort Buch, Klinik für Rheumatologie, Berlin, Deutschland
[17]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Berlin, Deutschland
[18]Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Rheumatologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland
[19]Universitätsklinikum Münster, Klinik für Dermatologie, Münster, Deutschland
[20]Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Rheumatologie, Halle (Saale), Deutschland
[21]Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Dermatologie, Halle (Saale), Deutschland
[22]Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3 - Rheumatologie, Erlangen, Deutschland
[23]Rheumatologie im Veedel Dr. med. Tim Schmeiser, Rheumatologie, Köln, Deutschland
[24]Helios St. Elisabeth Klinik Oberhausen, Klinik für Dermatologie, Oberhausen, Deutschland
[25]Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Innere Medizin II, Rostock, Deutschland
[26]Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik, Heidelberg, Deutschland

Introduction:

Pulmonary involvement is the most common cause of death in systemic sclerosis (SSc) and may manifest as interstitial lung disease (ILD), pulmonary arterial hypertension (PAH), or in combination of both (ILD-pulmonary hypertension (PH)). The purpose of this analysis was to determine prevalence, clinical characteristics, and survival of these various types within the registry of the German Network for Systemic Sclerosis (DNSS).
Does SSc-associated ILD with or without PH affect survival and which risk factors have an additional impact?

Methods:

Clinical data of 5,831 SSc patients were collected in the DNSS registry. Kaplan-Meier estimates were used to compare overall survival (OS) in patients with SSc-ILD with PH (ILD-PH) and without PH (ILD-w/o-PH) to patients without pulmonary involvement and those with PAH. Analysis of the impact of pulmonary involvement and additional possible predictors on patient survival was done using the Cox proportional hazard model.

Results:

We used clinical data of 3,257 patients with a mean follow-up time of 5.64±4.51 years. ILD was present (at baseline) in 34.5%, while PH (w/o-ILD) had a lower prevalence with 4.5%. At the end of follow-up, 47.6% of SSc patients had ILD, 15.2% ILD-PH, and 6.5% PAH. The diffuse cutaneous form had a higher incidence of ILD (57.3%), while PAH did not differ significantly amongst SSc subtypes. Significant differences in baseline characteristics between PAH vs. ILD-PH vs. ILD-w/o-PH were found for age at diagnosis, gender, SSc-subsets, antibody-status, FVC, DLCO and therapy. Those without pulmonary involvement had an OS of 96.4% at 5 years and OS differed significantly between patients with ILD-w/o-PH, PAH, being worst in patients with ILD-PH. Female gender, a higher BMI and higher DLCO values were associated with a lower mortality risk.

Conclusion:

ILD is the most prevalent pulmonary involvement in SSc, while the combination of ILD and PH is associated with the most detrimental survival.

Quellenangaben:

1. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. Ann Rheum Dis. 2007;66(7):940-944.
2. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. Am J Med. 2005;118(1):2-10.
3. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017;76(11):1897-1905.

4. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, et al. Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. American journal of respiratory and critical care medicine. 2019;200(10):1258-1266.
5. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. Ann Rheum Dis. 2021;80(2):219-227.
6. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.
7. Trad S, Amoura Z, Beigelman C, et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. Arthritis Rheum. 2006;54(1):184-191.
8. Lefevre G, Dauchet L, Hachulla E, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. Arthritis and Rheumatism. 2013;65(9):2412-2423.

Offenlegungserklärung:

MK reports grants and personal fees from Boehringer Ingelheim and Roche, and personal fees from Galapagos. PM reports lecture fees from Boehringer Ingelheim. FB reports grants and personal fees from Boehringer Ingelheim, Roche, Galapagos and Savara Pharma. NB reports personal fees from Actelion, Boehringer Ingelheim, Roche, Pfizer, MSD and AbbVie, and grants and personal fees from Novartis and SOBI. CP reports personal fees from Boehringer Ingelheim, Pfizer and Takeda, grants and personal fees from Actelion and Novartis, and grants from Corbus and Amgen. MS reports grants and personal fees from Roche/Chugai, Hexal/Sandoz, Janssen and BMS, and personal fees from AbbVie, Novartis, UCB, Boehringer Ingelheim and Gilead. PK reports personal fees and non-financial support from AbbVie, Chugai, Novartis and Pfizer unrelated to the present manuscript, and personal fees from Bristol-Myers Squibb, Gilead and GlaxoSmithKline unrelated to the present manuscript. NH reports lecture fees from Boehringer Ingelheim and Janssen. GR, UM-L, JH, ES, CG, IK, GZ, LS, AJ, MW, AR, TS, AK, HM-L and SH, have nothing to disclose

VK.03

Establishing a diagnosis and the prevalence of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis through claims data using machine learning

Stephanie Roy[3], Mahvish Danka[3], Hitesh Gandhi[2], Eduardo Genofre[2], Geoffrey Chupp[4], Peter Merkel[1], Benjamin North[3], Hanna Marshall[3]

[1]University of Pennsylvania, Philadelphia, United States
[2]AstraZeneca, Wilmington, United States
[3]IQVIA, Philadelphia, United States
[4]Yale School of Medicine, New Haven, United States

Einleitung:

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare multi-organ system disease that can present with features typical of other disorders, leading to delayed or missed diagnoses and potential underestimation of its prevalence. This study utilized machine learning algorithms to identify attributes of EGPA prior to diagnosis being established; and better estimate the EGPA prevalence in the United States.

Methoden:

US open medical and pharmacy claims data from IQVIA (01/2018-06/2021) were merged with laboratory results. Patients with a 24-month history of claims were divided into 'positive' and 'negative' cohorts based on first listing of a diagnosis of EGPA, and stratified by requiring patients to have an oral corticosteroids (OCS) prescription or an asthma-related claim. XGBoost machine learning algorithm was applied for training (70% split) and validation (30% split). The trained model was then deployed to a 'scoring' cohort to identify patients at risk of being diagnosed with EGPA in the following year. Features ranked through SHAP analysis were grouped into potential clinical pathophysiology/treatment/diagnostic groups.

Ergebnisse:

3,847 patients with EGPA were identified based on diagnosis codes. Of these, 2,781 patients met the stratification criteria of having an OCS claim, or asthma-related claim in their 24-month lookback period. Based on the 2021 sample distribution of 1,067 diagnosed patients, this leads to an estimated 9,180 EGPA patients. An additional 780–3,000 potential patients were identified by the model, giving a total estimate of 9,644–11,793 EGPA patients (29.5–36.4/million; 1.6% annual mortality rate; precision-recall: 0.14-50%). The five most important clinical features by SHAP rank identifying EGPA are: eosinophilia, OCS exposure, testing for ANCA, asthma, and chronic sinusitis.

Schlussfolgerung:

Although the model's precision is low due to the rarity and delays in the diagnosis of EGPA, it highlights important clinical features of the disease. Older patients with a history of ≥4 OCS prescriptions in the prior 24 months or asthma should be examined for presence of the listed clinical features predictive of having EGPA. These results are useful in estimating the prevalence of EGPA, potentially informing clinicians about possible EGPA through a learning health system, and for conducting claims-based research in this disease.

Offenlegungserklärung:

Peter A. Merkel: Consulting: AbbVie, AstraZeneca, Boeringher-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, ChemoCentryx, CSL Behring, Dynacure, EMDSerono, Genentech/Roche, Genzyme/Sanofi, GlaxoSmithKline, Immagene, InflaRx, Jannsen, Kiniksa, Kyverna, Mitsubishi, Neutrolis, Novartis, NS Pharma, Pfizer, Regeneron, Sparrow, and Takeda; Research Support: AbbVie, AstraZeneca, Boeringher-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, ChemoCentryx, Eicos, Electra, Forbius, Genentech/Roche, Genzyme/Sanofi, GlaxoSmithKline, InflaRx, Sanofi, and Takeda: Stock options: Kyverna; Royalties: UpToDate

Hitesh Gandhi and Eduardo Genofre: employees of AstraZeneca and may own stock/stock options.

Benjamin North. Mahvish Danka, Stephanie Roy, Hanna Marshall: Employees of IQVIA, which received funding from AstraZeneca to conduct this study.

Geoffrey L. Chupp: GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Genentech, AstraZeneca, Sanofi Genzyme, Regeneron, Circassia, Teva, Boston Scientific.

VK.04

Fallserie: Komplikationen bei lokalisierter Kleingefäßvaskulitis

Viktoria Schindler[1], Natalie Frede[1], Ina Caroline Rump[1], Ilona Jandova[1], Nils Venhoff[1], Reinhard Voll[1]

[1]Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Freiburg, Deutschland

---

Einleitung:

Lokalisierte Kleingefäßvaskulitiden können im klinischen Alltag eine Herausforderung darstellen. Die Diagnosestellung ist erschwert durch Fehlen typischer systemischer Vaskulitismanifestationen, mögliche ANCA-Negativität sowie teils unspezifische Biopsiebefunde, sodass viele Patienten bereits einen protrahierten Verlauf bis zur Diagnosestellung aufweisen. Schwere Verläufe sind selten, können jedoch zu potenziell bedrohlichen Komplikationen und Einschränkung der Lebensqualität führen.

Methoden:

Fallserie von 3 Patienten mit komplizierter lokalisierter Kleingefäßvaskulitis sowie Diskussion anhand der Fachliteratur.

Ergebnisse:

Fall 1:
63-jähriger Patient mit entzündlich-raumforderndem Prozess am linken Auge. Zuvor erfolgte extern eine notfallmäßige Pansinus-OP bei Orbitadurchbruch links mit Visusminderung. Bei anti-PR3-Positivität sowie histopathologisch granulomatöser, nekrotisierender Kleingefäßvaskulitis wurde die Diagnose einer Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) mit links führender Orbitabeteiligung gestellt. Trotz Hochdosis-Steroidtherapie sowie Cyclophosphamid kam es zu einer weiteren Sehverschlechterung, die Therapie wurde um Rituximab ergänzt.

Fall 2:
69-jähriger Patient mit entzündlichen Veränderungen im Bereich der Nasennebenhöhlen, der Stirnhöhle und des Ethmoids. Zuvor erfolgten multiple Operationen der rechten Stirnhöhle. ANCA negativ, im DVT V.a. Sequester am rechten Gaumendach. Histopathologisch Nachweis fokaler Nekrosen und granulomatöser Entzündung. Bei eitriger Entzündung mit Fistelbildung von der Stirnhöhle zum rechten Oberlid Indikation zur operativen Revision. Bei kompliziertem Verlauf, erneuter Fistelbildung mit bakterieller Superinfektion erfolgte eine antibiotische Therapie und eine Induktionstherapie mit Rituximab.

Fall 3:
83-jährige Patientin mit vermehrtem grünlichen nasalen Auswurf sowie Raumforderung der Orbita/Siebbeins. ANCA negativ. Im MRT-Schädel Orbitatumor rechts sowie Raumforderung der Ethmoidalzellen mit Ausbreitung nach intrazerebral. Histopathologisch herdförmiges, granulomatöses und nekrotisierendes Weichgewebe mit Residuen einer weitgehend abgelaufenen Vaskulitis einer mittelgroßen Arterie. Eine Induktionstherapie mit Rituximab wurde eingeleitet.

Schlussfolgerung:

Die Fallbeispiele zeigen schwer verlaufende lokalisierte Vaskulitiden mit teils destruierendem Verlauf mit u.a. Fistelbildung, Orbitadurchbruch oder intrazerebraler Ausbreitung mit ausgeprägter Morbidität trotz Abwesenheit von systemischer Vaskulitis. Die Fallserie verdeutlicht, dass trotz per definitionem Klassifikation als nicht lebens- oder organbedrohend die lokalisierte GPA zu potenziell schweren Komplikationen führen kann. In diesen Fällen sollte eine intensivierte Induktionstherapie durchgeführt werden. Es existieren wenig evidenzbasierte Daten zur Behandlung der komplizierten lokalisierten GPA, da diese Patienten häufig von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen werden.
Um Komplikationen sowie häufige Rezidive zu verhindern, sind eine frühzeitige Diagnosestellung sowie adäquate Therapie unerlässlich. Für ein verbessertes Management der Patienten sind weitere klinische Studien notwendig.

Quellenangaben:

1 Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, Ambrosch P, Noelle B, Both M, Csernok E, Moosig F, Schinke S, Reinhold-Keller E. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? Ann Rheum Dis. 2010 Nov; 69(11):1934-9. doi: 10.1136/ard.2010.130203. Epub 2010 May 28. PMID: 20511614.
2 Iudici M, Pagnoux C, Courvoisier DS, Cohen P, Néel A, Aouba A, Lifermann F, Ruivard M, Aumaître O, Bonnotte B, Maurier F, Le Gallou T, Hachulla E, Karras A, Khouatra C, Jourde-Chiche N, Viallard JF, Blanchard-Delaunay C, Godmer P, Le Quellec A, Quéméneur T, de Moreuil C, Régent A, Terrier B, Mouthon L, Guillevin L, Puéchal X; French Vasculitis Study Group. Localized versus systemic granulomatosis with polyangiitis: data from the French Vasculitis Study Group Registry. Rheumatology (Oxford). 2022 May 30;61(6):2464-2471. doi: 10.1093/rheumatology/keab719. PMID: 34542599.

Offenlegungserklärung:

Keine Interessenskonflikte

VK.05

Langzeitdaten zu Sicherheit und Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapie bei refraktärem Systemischem Lupus erythematodes - Daten der ersten sieben Patienten

Jule Taubmann[1 2], Fabian Mueller[2 3], Sebastian Boeltz[1 2], Simon Voelkl[2 3], Michael Aigner[2 3], Arnd Kleyer[1 2], Ioanna Minopoulou[1 2], Giulia Corte[1 2], Regina Gary[2 3], Sascha Kretschmann[2 3], Soraya Kharboutli[2 3], Dimitrios Mougiakakos[2 4], Gerhard Krönke[1 2], Andreas Mackensen[2 3], Georg Schett[1 2]

[1]Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland
[2]Deutsches Zentrum Immuntherapie (DZI), Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland
[3]Medizinische Klinik 5 – Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland
[4]Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R., Magdeburg, Deutschland

---

Einleitung:

Trotz neuster Behandlungsmöglichkeiten, leiden einige Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) an einer schweren und behandlungsresistenten Form der Erkrankung. In dieser Situation besteht ein hohes Risiko für Organversagen, was mitunter lebensbedrohlich verlaufen kann. Darüber hinaus müssen viele SLE-Patienten langfristige, manchmal sogar lebenslange immunsuppressive Medikamente einnehmen, ohne je in eine medikamentenfreie Remission kommen zu können. Kürzlich berichteten wir, dass eine tiefe B-Zell-Depletion durch eine einmalige Infusion mit autologen CD19 chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen bei SLE mit schwerem und refraktärem Verlauf zu einer medikamentenfreien, klinischen Remission führte [1,2]. In diesem Abstract werden die Langzeitdaten zu Sicherheit und Wirksamkeit der ersten sieben SLE-Patienten vorgestellt, die eine autologe CD19-gerichtete CAR-T-Zelltherapie erhalten haben.

Methoden:

Individuelle Heilversuche für Patienten mit schwerem, aktivem SLE mit Organbeteiligung und Resistenz gegenüber mehreren, immunsuppressiven Behandlungen. Die Patienten erhielten autologe $1x10^6$ CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht als Einzelinfusion nach einer Standard-Konditionierungstherapie (Cyclophosphamid/Fludarabin). Das Prüfpräparat MB-CART19.1 wurde wie zuvor beschrieben hergestellt [1,2]. Alle SLE-Behandlungen wurden vor der Verabreichung der CAR-T-Zellen abgesetzt. Die Patienten wurden in den ersten 10 Tagen nach der Verabreichung der CAR-T-Zellen stationär nachbeobachtet, dann wöchentlich bis zum Ende des ersten Monats, dann monatlich für drei Monate und danach alle drei Monate. Die Verträglichkeit wurde durch die Überwachung des Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS) und des immunbezogenen Effektorzell-Neurotoxizitätssyndroms

(ICANS) beurteilt. Die vorläufige Wirksamkeit wurde anhand des Erreichens eines Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) und einer DORIS-Remission bewertet.

Ergebnisse:

Seit der ersten Behandlung im März 2021 wurden bisher insgesamt sieben SLE-Patienten (sechs Frauen, ein Mann, Altersspanne 19-39 Jahre) mit CD19-CAR-T-Zellen behandelt, mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14,5 Monaten (6-24 Monate). Die Patienten hatten eine aktive Erkrankung, mit einem gemittelten SLEDAI von 10 (8-16), mit durchschnittlich vier betroffenen Organen (8-16) und einer durchschnittlichen Anzahl von sieben fehlgeschlagenen Behandlungen (4-15). Alle Patienten hatten eine aktive Nierenbeteiligung. Darüber hinaus wurden Beteiligungen von Herz, Lunge, Gelenken, Haut, Muskeln und Knochenmark dokumentiert. Die Konditionierung erfolgte in der beschriebenen [1,2] Dosis, mit Ausnahme von Patient 7, welcher nur 50% der Standarddosis erhielt. Alle Patienten erhielten eine einmalige Infusion von $1x10^6$ autologen CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht. Bezogen auf das Sicherheitsprofil konnten bisher keine ICANS beobachtet werden. Wenn ein CRS auftrat, dann betrug der bisherige maximale Schweregrad 1. In vivo expandierten die CAR-T-Zellen rasch und erreichten ihren Höhepunkt an Tag 9, wobei im Schnitt 26% der zirkulierenden T-Zellen CAR-T-Zellen waren (11-59%). Die Ausbreitung der CAR-T-Zellen fiel mit der vollständigen Depletion der zirkulierenden B-Zellen zusammen. Die B-Zell-Aplasie dauerte im Durchschnitt 120 Tage (58-205 Tage). Alle Patienten erlebten eine arzneimittelfreie Remission gemäß den DORIS-Remissionskriterien und erreichten in der Regel innerhalb der ersten drei Monate nach der CAR-T-Zelltherapie den LLDAS (Lupus Low Activity State). Außerdem wurde eine Serokonversion mit Verlust von dsDNA-Antikörpern und anderen Autoantikörpern beobachtet. Im Rahmen der Nachbeobachtung ist bisher kein SLE-Schub aufgetreten.

Schlussfolgerung:

Zusammenfassend deuten diese Daten darauf hin, dass durch eine CD19-CAR-T-Zelltherapie bei Patienten mit schwerem SLE eine Remission erreicht werden kann und darüber hinaus die Autoimmunität verschwindet. Nach einer CD19 CAR T-Zell-Therapie bleiben SLE-Patienten in medikamentöser Remission, auch wenn die B-Zellen wieder auftreten. Diese Remission kann von langer Dauer sein, denn die längste krankheitsfreie Beobachtungszeit beträgt jetzt 24 Monate.

	Pat #1	Pat #2	Pat #3	Pat #4	Pat #5	Pat#6	Pat#7
Alter (J.)	21	22	22	24	19	39	33
Geschlecht (w/m)	F	M	F	F	F	F	F
Erkrankungsdauer (J.)	4	1	6	9	3	18	1
Anzahl Organmanifestationen	4	3	5	6	4	6	3
Anzahl Therapien	7	5	4	7	5	15	7
Baseline SLEDAI (Punktzahl)	16	16	10	8	9	16	10
Baseline C3 (mg/dl)	49	43	56	88	68	33	49
Baseline anti-dsDNA (IE/ml)	5600	2060	479	4	52	1335	680
Baseline Proteinurie (mg/g krea)	2015	3080	6539	8096	88	2025	5044
Dosis Konditionierung (%)	100	100	100	100	100	100	50
Peak CAR T (Zellen/µl)	167	461	33	697	146	24	117
Peak CAR T (% der T Zellen)	27	41	11	59	26	13	12
Dauer B Zell Aplasie (Tage)	148	196	120	93	63	205	58
Follow-up (Monate)	24	18	15	15	13	10	6
Serokonversion	+	+	+	+	+	+	+
SLEDAI (letzte Visite)	0	0	0	0	0	0	0
LLDAS (letzte Visite)	+	+	+	+	+	+	+
DORIS Remission (letzte Visite)	+	+	+	+	+	+	+
CRS (Grad 0-4)	0	1	0	1	0	1	0
ICANS (Grad 0-4)	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 1 enthält demografische Ausgangsdaten von sieben SLE-Patienten, die mit einer CD19-CAR-T-Zelltherapie behandelt wurden. Patientennummer eins bis sieben, Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Therapie (J.), Geschlecht in weiblich (w) und männlich (m). Krankheitsdauer in Jahren (J). Anzahl der betroffenen Organe und Anzahl der fehlgeschlagenen Behandlungen, Krankheitsaktivität zu Beginn der Behandlung, dargestellt mit dem SLE-Krankheitsaktivitätsindex (SLEDAI). Die Konditionierungsdosis bezieht sich auf 1x Cyclophosphamid 1g/m^2 und 3x Fludarabin 25mg/m^2. Maximale CAR-T-Zell-Expansion nach Verabreichung von 1 Million CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht, angegeben als Spitzenwert der absoluten CAR-T-Zellen und prozentualer CAR+ Anteil der CD3+ T-Zellen. Als Wirksamkeitskriterien wurden angegeben: Serokonversion, Verschwinden von SLE-spezifischen Antikörpern (antidsDNA), Lupus Low Disease Activity State (LLDAS), Definitionen der Remission bei systemischem Lupus erythematodes (DORIS)-Remission. Unerwünschte Ereignisse werden unter Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und immunbedingtes Effektorzell-Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) in den Stufen 0-4 aufgeführt.

Quellenangaben:

1 Mougiakakos D et al., CD19-Targeted CAR T Cells in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med 2021;385:567-569

2 Mackensen A. et al., Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus; Nat Med 2022 Oct; 28(10):2124-2132

Offenlegungserklärung:

none declared

VK.06

ActiLup - Hochintensives Intervalltraining bei Systemischem Lupus Erythematodes

Matthias Dreher[1], Sameer Petros[2], Sarah Engelhardt[1], Laura Geselle[1], Andreas Schwarting[1 2]

[1]Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland
[2]RZ Rheumazentrum Rheinland-Pfalz GmbH, Bad Kreuznach, Deutschland

---

Einleitung:

Die Klinik des Systemischem Lupus Erythematodes (SLE) führt mitunter zu einer zunehmenden sozialen Isolation, Inaktivität, Muskelabbau und Depression. Insbesondere die Fatigue nimmt eine prägnante Rolle ein. Ergänzend zur medikamentösen Therapie wurde in der 2019 aktualisierten Fassung der EULAR-Empfehlung, die körperliche Aktivität bzw. gezieltes körperliches Training erstmals aufgeführt [1]. Eine positive Interaktion mit der Fatigue und die grundsätzlichen gesundheitsfördernden Effekte der Bewegung sind bekannt [2].

Methoden:

In die Studie sollen 40 adulte Patient:innen mit einer moderaten bis schweren Fatigue eingeschlossen werden. Die Studiendauer liegt bei 28 Wochen. Diese ist in eine 12-wöchige Monitoringphase, eine 4-wöchige interventionelle Rehabilitationsphase und eine 12-wöchige Erhaltungstrainingsphase unterteilt.
Die erhobenen Parameter setzten sich aus Laborwerten, Arzt- und Patientenfragebogen, Spiroergometriedaten und Bewegungsdaten auf Basis eines Fitnesstrackers zusammen.
Die Fatigue wurde anhand des FSMC und des FACIT-F erfasst.
Innerhalb der Rehabilitationsphase erhalten die Patienten ein zusätzliches individuelles hochintensives Intervalltraining, Grundlagenausdauertraining und Kraftausdauertraining. Das individualisierte Training im Follow-Up erfolgt in Eigenverantwortung.

Ergebnisse:

Eine Analyse der ersten 15 Patienten mit einem Alter von 48,1±11,7 Jahren und einer Erkrankungsdauer von 14,1±7,6 Jahren zeigen in einer präliminaren Analyse einen deutlichen Anstieg der VO2max von durchschnittlich 19,1 ml/min/kg auf 20,7 ml/min/kg (p=0,051).
Anhand des FACIT-F zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Fatigue von 21,5±14 auf 32,4±13,9 Scorepunkten (p=0,016). Erstaunlicherweise zeigte der FSMC keine Signifikanz (72,9±22 auf 69,6±0,475, p=0,475). Anzumerken ist, dass der FACIT-F nach der Intervention über dem Cut-Off-Wert (30 Scorepunkte) einer schweren Fatigue liegt [3].

Ebenso zeigten die Kraftwerte, die Aktivitätszeiten, die Schrittanzahl und der kalorische Umsatz jeweils signifikante Unterschiede (p<0,05).
Die VO2max korreliert mit dem FSMC (gesamt. mot. und cog.) sowie dem FACIT-F signifikant (p<0,001).

Schlussfolgerung:

Aktuell sind 30 Patienten in die Studie eingeschlossen. Erste Ergebnisse sind vielversprechend. Die Veränderung der VO2max entspricht der Studienlage, bei einer deutlich geringeren Interventionsdauer. Ein vollständigeres Bild wird erst unter Berücksichtigung des Labors und der Krankheitsaktivität möglich sein. Aktualisierte Daten werden auf der Tagung vorgestellt.

Quellenangaben:

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. (2019) 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 78:736-745
2. O'dwyer T, Durcan L, Wilson F (2017) Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: A systematic review with meta-analyses. Semin Arthritis Rheum 47:204-215
3. Montan I, Lowe B, Cella D et al. (2018) General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. Value Health 21:1313-1321

Offenlegungserklärung:

Die Studie wird gefördert von GSK

VK.07

Aktuelle Versorgungsdaten zu Vaskulitiden aus der bundesweiten Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren

Jörg Henes[1], Jutta Richter[2 3], Katinka Albrecht[4], Uta Kiltz[5], Katja Thiele[4], Johanna Callhoff[4]

[1]Universitätsklinikum Tübigen, Medizinische Klinik II, Zentrum für Interdisziplinäre Klinische Immunologie, Rheumatologie und Autoimmunerkrankungen, Tübingen, Deutschland
[2]Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Rheumatologie, Medizinische Fakultät, Düsseldorf, Deutschland
[3]Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Hiller Forschungszentrum, Düsseldorf, Deutschland
[4]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ), ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Deutschland
[5]Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet , Herne, Deutschland

---

Einleitung:

Vaskulitiden gehören zu den seltenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und betreffen je nach Krankheitsbild verschiedene Altersgruppen. Die medikamentösen Therapieoptionen haben sich in den letzten Jahren deutlich erweitert. In dieser Arbeit soll die medikamentöse Versorgung, der Gesundheitszustands und die beruflichen Teilhabe von Patient:innen mit einer Vaskulitis untersucht werden.

Methoden:

Alle Patient:innen mit einer Vaskulitis, die 2021 an der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren teilnahmen, wurden für die Analyse berücksichtigt. Ärztliche Angaben umfassten die Einschätzung der Krankheitsaktivität (Erfassung mit einer numerischen Rating Skala (NRS) von 0-10), Komorbiditäten und die medikamentöse Therapie. Die Betroffenen dokumentierten ihren Gesundheitszustand, Krankheitsaktivität (beide NRS 0-10) und das Wohlbefinden mit dem WHO-5 (0-100), dieser wurde in 3 Gruppen kategorisiert: gutes (>50), moderates (29-50), oder schlechtes Wohlbefinden (<29). Außerdem machten sie Angaben zu ihrer Erwerbstätigkeit.

Ergebnisse:

Von n=854 Betroffenen mit einer gesicherten Vaskulitis Diagnose hatten n=306 eine Riesenzellarteriitis (RZA), n=241 eine ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV), n=166 eine Behçet Erkrankung (BD), n=37 eine Takayasu Arteriitis (TA), n=26 eine Panarteriitis oder Immunkomplex-Vaskulitis und n=78 eine sonstige Vaskulitis. Tabelle 1 zeigt die Charakteristika für die häufigsten Vaskulitis Formen. Bei einer mittleren Krankheitsdauer von 6 bis 15 Jahren lag die ärztliche

Einschätzung der Krankheitsaktivität überwiegend im niedrigen Bereich, die subjektive Einschätzung war etwas höher. 22% (BD) bis 38% (TA) der Betroffenen wurden mit einem Biologikum behandelt, bei RZA und TA 26%/30% Tocilizumab, bei AAV 24% Rituximab und bei BD 21% TNF Inhibitoren. 54% aller Betroffenen erhielten Glukokortikoide, am häufigsten bei AAV (65%). 26% aller Betroffenen gaben moderate bis starke depressive Symptome an, am häufigsten bei BD. 21% der BD Patient:innen hatten eine ärztlich dokumentierte Depression und 12% ein chronisches Schmerzsyndrom/ Fibromyalgie als Komorbidität. Von allen Patient:innen unter 65 Jahre waren 56% in Voll- oder Teilzeit erwerbstätig.

Tabelle Charakteristika				
	RZA	AAV	Behçet	Takayasu
N	306	241	166	37
Alter, MW und SD in Jahren	73±8	61±14	44±12	48±16
Weiblich, %	77	53	41	92
Dauer rheumatischer Beschwerden, MW und SD in Jahren	5,7±5,5	11±8	15±9	12±8
Krankheitsaktivität ärztliche Einschätzung, (0-10, 0: keine Krankheitsaktivität) MW und SD	1,3±1,6	1,4±1,3	1,2±1,3	1,5±1,4
Krankheitsaktivität Einschätzung der Patient:innen (0-10, 0: keine Krankheitsaktivität), MW und SD	3,5±2,5	3,3±2,4	3,4±2,6	3,1±2,7
Komorbiditäten, %				
Hypertonie	51	46	17	43
KHK/andere Herzerkrankung	17	24	6	14
Neoplasie	10	12	2	6
Osteoporose	24	13	2	14
Depression	7	7	21	3
Chron. Schmerzsyndrom/Fibromyalgie	4	3	12	11
Medikamentöse Therapie, %				
Azathioprin	3	27	23	19
Methotrexat	31	28	10	8
Mycophenolat	-	5	-	3
Ciclosporin A	-	-	3	-
Cyclophosphamid	-	2	-	-
Biologika Gesamt	27	28	22	38
TNFi	1	0,4	21	5
Rituximab	-	24	0,6	-
Tocilizumab	26	-	-	30
Glukokortikoide	50	65	47	41
>5mg/d	16	13	8	3
NSAR	10	10	14	3
Nicht-opioidhaltige Analgetika (inkl. ASS)	25	20	15	38
Opioide	7	4	5	5
WHO-5 (0-100, 0: schlechtestes Wohlbefinden), %				
N mit validen Angaben	251	194	89	25
gutes Wohlbefinden (>50)	57	57	53	44
moderates Wohlbefinden (29-50)	19	17	17	28
schlechtes Wohlbefinden (≤28)	24	26	30	28
Erwerbstätigkeit, %				
Pat. <65 Jahre N mit validen Angaben	46	112	98	23*
Erwerbstätig (Voll-/Teilzeit)	48	57	60	
Ausbildung/Umschulung	0	1	5	

Arbeitslos/ krankgeschrieben	11	9	7	
Berentet	33	24	16	
Sonstiges	9	9	11	

*aufgrund der Fallzahl <30 wurde der Anteil nicht dargestellt, um Rückschlüsse auf einzelne Personen auszuschliessen
Alle Angaben sind Prozentangaben, wenn nicht anders gekennzeichnet
AAV: Anca-assoziierte Vaskulitis, KHK Koronare Herzerkrankung, MW Mittelwert, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika, RZA: Riesenzellarteriitis, TNFi: Tumornekrose Faktor Inhibitoren, SD Standardabweichung

Schlussfolgerung:

Im Jahr 2021 wurden 27% aller Patient:innen mit einer Vaskulitis mit einem Biologikum behandelt. Etwas mehr als die Hälfte erhielt noch Glukokortikoide. Die Erwerbstätigenquote ist niedriger als bei den Arthritiden. Auffällig sind Depression und chronisches Schmerzsyndrom/Fibromyalgie als häufige Begleiterkrankungen bei BD. Limitierend ist, dass viele Betroffene mit BD keine Angaben zum WHO-5 und zur Erwerbstätigkeit gemacht haben.

Offenlegungserklärung:

Die Kerndokumentation wird durch die Arbeitsgemeinschaft der Regionalen Kooperativen Rheumazentren, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und die folgenden im Arbeitskreis korporativer Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie vertretenen Firmen über eine gemeinsame Zuwendung an die Rheumatologische Fortbildungs-Akademie unterstützt.: AbbVie, AstraZeneca, BMS, GALAPAGOS, GSK, Medac, MSD, Pfizer und UCB.

VK.08

Low-dose interleukin-2 therapy in active systemic lupus erythematosus (LUPIL-2): a multi-center, double-blind, randomized and placebo-controlled phase 2 trial

Jens Humrich[1], Pactrice Cacoub[2], Michelle Rosenzwajg[2], Fabien Pitoiset[2], Hang-Phong Pham[3], Joel Guidoux[3], David Leroux[3], Thomas Vasquez[3], Gabriela Riemekasten[1], Josef Smolen[4], George Tsokos[5], David Klatzmann[2]

[1]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Lübeck, Deutschland
[2]Sorbonne Université, INSERM, Immunology-Immunopathology-Immunotherapy (i3), Paris, France
[3]ILTOO Pharma, Paris, France
[4]Medizinische Universität Wien, Innere Medizin III, Rheumatologie, Wien, Österreich
[5]Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Boston, United States

---

Einleitung / Introduction:

A regulatory T cell (Treg) insufficiency due to shortage of interleukin-2 (IL-2) is central to the pathophysiology of systemic lupus erythematosus (SLE)[1,2]. We performed a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 proof-of-concept trial to evaluate the efficacy of low-dose IL-2 therapy in patients with SLE having moderate-to-severe disease activity while receiving standard treatment.

Methoden / Methods:

We randomly assigned 100 patients in a 1:1 ratio to receive either 1.5 million IU/day of subcutaneous IL-2 (ILT-101) or placebo for 5 days followed by weekly injections for 12 weeks. Clinical efficacy was assessed at week-12 in a predefined hierarchical analysis of (1) the SLE responder index-4 (SRI-4) response as a primary endpoint, and of (2) relative and (3) absolute changes in the SELENA-SLEDAI scores as key secondary endpoints. Trial registration: NCT02955615

Ergebnisse / Results:

The primary endpoint was not met in the intention-to-treat population (ILT-101: 68%, placebo: 58%; p=0.3439), due to a 100% SRI-4 response rate in the placebo group at two study sites from the same country. A post-hoc analysis on a prespecified per-protocol population (ILT-101 n=24; placebo n=29) that also excluded all patients from these two sites (ILT-101 n=13; placebo n=14) showed a statistically

significant difference for the SRI-4 response rate (ILT-101: 83.3%; placebo: 51.7%; p=0.0168), and for the two key secondary endpoints, accompanied by significant differences in several secondary exploratory endpoints. ILT-101 was well tolerated and there was no generation of anti-drug antibodies[3].

Schlussfolgerung / Conclusion:

The post-hoc hierarchical analysis of the primary and key secondary endpoints in a per-protocol population, complemented by the exploratory analyses of multiple other secondary endpoints, support that low-dose IL-2 is beneficial in active SLE.

Quellenangaben / References:

[1]von Spee-Mayer C, Siegert E, Abdirama D, Rose A, Klaus A, Alexander T, Enghard P, Sawitzki B, Hiepe F, Radbruch A, Burmester GR, Riemekasten G, Humrich JY. Low-dose interleukin-2 selectively corrects regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus. ***Ann Rheum Dis.*** **2016; 75(7):1407-15.**

[2]Humrich JY, von Spee-Mayer C, Siegert E, Bertolo M, Rose A, Abdirama D, Enghard P, Stuhlmüller B, Sawitzki B, Huscher D, Hiepe F, Alexander T, Feist E, Radbruch A, Burmester GR, Riemekasten G. Low-dose interleukin-2 therapy in refractory systemic lupus erythematosus: an investigator-initiated, single-centre phase 1 and 2a clinical trial. ***Lancet Rheumatol. 2019;1(1):e44-e54.***

[3]Humrich JY, Cacoub P, Rosenzwajg M, Pitoiset F, Pham HP, Guidoux J, Leroux D, Vazquez T, Riemekasten G, Smolen JS, Tsokos G, Klatzmann D. Low-dose interleukin-2 therapy in active systemic lupus erythematosus (LUPIL-2): a multicentre, double-blind, randomised and placebo-controlled phase II trial. ***Ann Rheum Dis 2022;81(12):1685-1694*****.**

Offenlegungserklärung / Disclosures:

PC, MR and DK are inventors for patents related to the therapeutic use of IL-2, which belongs to their academic institutions and have been licensed to ILTOO Pharma in which they hold interests. HPP, JG, DL and TV are employees of ILTOO Pharma. JYH received honoraria for scientific advice from ILTOO Pharma. JYH and GR have been members of the steering committee of the LUPIL-2 trial.

VK.09

Attainment of Remission with Anifrolumab: A Post Hoc Analysis of Pooled TULIP-1 and TULIP-2 Datasets

Ronald van Vollenhoven[1], Eric Morand[2], Richard Furie[3], Ian Bruce[4], Gabriel Abreu[5], Raj Tummala[6], Hussein Al-Mossawi[7], Catharina Lindholm[8]

[1]Department of Rheumatology, Amsterdam Rheumatology and Immunology Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Niederlande
[2]School of Clinical Sciences, Monash University, Melbourne, Australia
[3]Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Division of Rheumatology, New York, United States
[4]The University of Manchester and NIHR Manchester Biomedical Research Centre, Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Centre for Epidemiology Versus Arthritis, Division of Musculoskeletal & Dermatological Sciences, Manchester, Vereinigtes Königreich
[5]AstraZeneca, Biometrics, Late Respiratory & Immunology, BioPharmaceuticals R&D, Gothenburg, Sweden
[6]AstraZeneca, Clinical Development, Late Respiratory & Immunology, BioPharmaceuticals R&D, Gaithersburg, United States
[7]AstraZeneca, Clinical Development, Late Respiratory & Immunology, BioPharmaceuticals R&D, Cambridge, Vereinigtes Königreich
[8]AstraZeneca, Clinical Development, Late Respiratory & Immunology, BioPharmaceuticals R&D, Gothenburg, Sweden

---

Background:

In patients with SLE, achieving remission is a treat-to-target goal. Remission is associated with lower rates of hospitalization and damage accrual, but is difficult to attain using the Definition of Remission In SLE (DORIS), as treatments to improve remission rates are limited.[1] Using the DORIS,[1] we investigated the frequency of remission with anifrolumab, a type I interferon receptor antibody, in the TULIP-1 and TULIP-2 trials.[2,3]

Methods:

Pooled phase 3 data were analyzed in patients with moderate to severe SLE on standard of care who received intravenous anifrolumab 300 mg (n=360) or placebo (n=366) in the 52-week TULIP trials. DORIS response was defined as clinical SLE Disease Activity Index 2000 (cSLEDAI-2K)=0, Physician's Global Assessment (PGA)< 0.5 (0–3), prednisone or equivalent dose ≤5 mg/day, no use of restricted medications, and no premature discontinuation of study drug.[1] Remission rate by timepoint, time to first remission, and proportion of consecutive visits in remission were compared between treatment

groups using the Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) approach, logistic regression, Cox regression, and analysis of covariance. All P-values are nominal.

Results:

Remission rates generally increased over time, with nearly 10% of anifrolumab-treated patients achieving remission between Weeks 36-52 compared with 3% for placebo. Remission was achieved earlier in anifrolumab-treated patients (Figure) (time to first remission, hazard ratio 2.4, 95% confidence interval [CI] 1.5–3.8, P< 0.001). The differences in remission rates based on the CMH analysis were higher in anifrolumab-treated patients at all timepoints from Week 28-52 (all P< 0.05). More cumulative time (P< 0.001) and percentage of time (P< 0.001) were spent in remission by patients receiving anifrolumab. Anifrolumab-treated patients were more likely to be in sustained remission for ≥3 consecutive monthly visits (OR 2.5, 95% CI 1.4–4.4, P=0.003), ≥5 consecutive monthly visits (OR 3.1, 95% CI 1.3–7.0, P=0.008), or ≥7 consecutive monthly visits (OR 5.6, 95% CI 1.6–19.7, P=0.007).

Conclusion:

Nearly 10% of anifrolumab-treated patients achieved remission, suggesting that DORIS response is an attainable outcome for patients with SLE treated with anifrolumab, and was associated with earlier, more frequent, more prolonged, and more sustained achievement of remission compared with placebo.

References:

1 van Vollenhoven RF, et al. Lupus Sci Med. 2021;8:e000538.
2 Morand EF, et al. N Engl J Med. 2020;382:211–21.
3 Furie RA, et al. Lancet Rheumatol. 2019;1:e208–19.

Disclosures:

R. Van Vollenhoven, BMS, GSK, UCB, MSD, Pfizer, Roche, AbbVie, AstraZeneca, Biogen, Galapagos, Janssen, Miltenyi, R-Pharma; E. Morand, AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Biogen, BristolMyersSquibb, Eli Lilly, Genentech, GlaxoSmithKline, Janssen, Novartis, Servier, UCB, EMD Soreno; R. Furie, AstraZeneca, Biogen; I. Bruce, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Janssen, Eli Lilly, UCB; G. Abreu, AstraZeneca; R. Tummala, AstraZeneca; H. Al-Mossawi, AstraZeneca; C. Lindholm, AstraZeneca.
Reprinted from ACR Convergence held November 10–14, 2022. The American College of Rheumatology does not guarantee, warrant, or endorse any commercial products or services. Reprinted by AstraZeneca.

VK.10

Querschnittstudie zu Komplikationen und Folgeerkrankungen der Therapie mit Glukokortikoiden bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Paul Scherbacher[1], Christian Löffler[1], You-Shan Feng[2], Bernhard Hellmich[1]

[1]medius Klinik Kirchheim, Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie, Kirchheim unter Teck, Deutschland
[2]Eberhard Karls Universität Tübingen, Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie (IKEAB), Tübingen, Deutschland

---

Einleitung:

ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) verursachen durch ihren schweren Verlauf und häufige Rezidive einen hohen Therapiebedarf an Glukokortikoiden (GC). Die hohe kumulative GC-Dosis im Therapieverlauf bedingt theoretisch ein hohes Risiko für GC-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen, deren Häufigkeit und Bedeutung bei Patienten mit AAV aber bis dato kaum untersucht wurde.
Das Ziel der Studie war die Erfassung der Häufigkeit von GC-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen bei Patienten mit AAV.

Methoden:

In die monozentrische Querschnittsstudie wurden Patienten mit gesicherter Diagnose einer AAV eingeschlossen. Als Kontrollen wurden Alters- und geschlechtsgematchte Probanden eingeschlossen, die noch nie eine GC-Therapie erhalten hatten. Die Häufigkeit von GC-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen wurde durch ein strukturiertes Patienteninterview, eine klinische Untersuchung und eine Analyse der elektronischen Patientenakte erfasst. Der Glucocorticoid Toxicity Index[1] (GTI) ist ein validiertes Messinstrument zur Erfassung der GC-Toxizität. Der GTI-AIS (AIS = Aggregate Improvement Score) wurde retrospektiv über einen Zeitraum von 6 Monaten ermittelt (Zeitpunkt 1 = V1, Zeitpunkt 2 = V2) und erfasst die Änderung der GC-Toxizität über die Zeit. Der GTI-CWS (CWS = Cumulative Worsening Score) wurde retrospektiv über die gesamte Krankheitsdauer berechnet und beschreibt die kumulative GC-Toxizität. Zudem wurde eine Regressionsanalyse zwischen GC-Exposition und GC-Toxizität durchgeführt.

Ergebnisse:

Die Querschnittsstudie umfasste 138 AAV-Patienten und 68 Kontrollprobanden. Die kumulative GC-Dosis der AAV-Patienten betrug im Median 9014,0 mg [IQR 4974,75-17389,25]. Bei 82,6% der AAV-Patienten waren GC-assoziierte Komplikationen oder Folgeerkrankungen vorhanden (Tabelle 1). GC-

assoziierte Nebenwirkungen, welche bei AAV-Patienten an V2 signifikant häufiger auftraten als bei Kontrollen, waren Hautatrophie (p<0,001), Osteopenie (p=0,002), Osteoporose (p=0,002) und Myopathie/Muskelschwäche (p<0,001). Der GTI-AIS betrug im Median 0,0 [KI95% 0,0-0,0]). Bei 19,6% der AAV-Patienten zeigte sich eine Abnahme und bei 29,7% eine Zunahme der GC-Toxizität. Die Regressionsanalyse (Abb. 1) ergab eine signifikante Korrelation zwischen der aktuellen GC-Exposition (V1-V2) und der aktuellen GC-Toxizität (r=0,477, p<0,001).

Schlussfolgerung:

Bei AAV-Patienten kommt es häufig zu akuten GC-assoziierten Komplikationen, wie Schlafstörungen und Infektionen, aber auch die Prävalenz längerfristiger GC-assoziierten Nebenwirkungen, wie Hautatrophie und Osteoporose ist hoch. Sowohl die Zunahme als auch die Abnahme von GC-Toxizität war unter den AAV-Patienten häufig zu beobachten. Da zahlreiche Kontrollprobanden während des stationären Aufenthalts wegen kardiovaskulären Erkrankungen behandelt wurden, ist der Vergleich von kardiovaskulären Komplikationen und Risikofaktoren nur begrenzt verwertbar.

Quellenangaben:

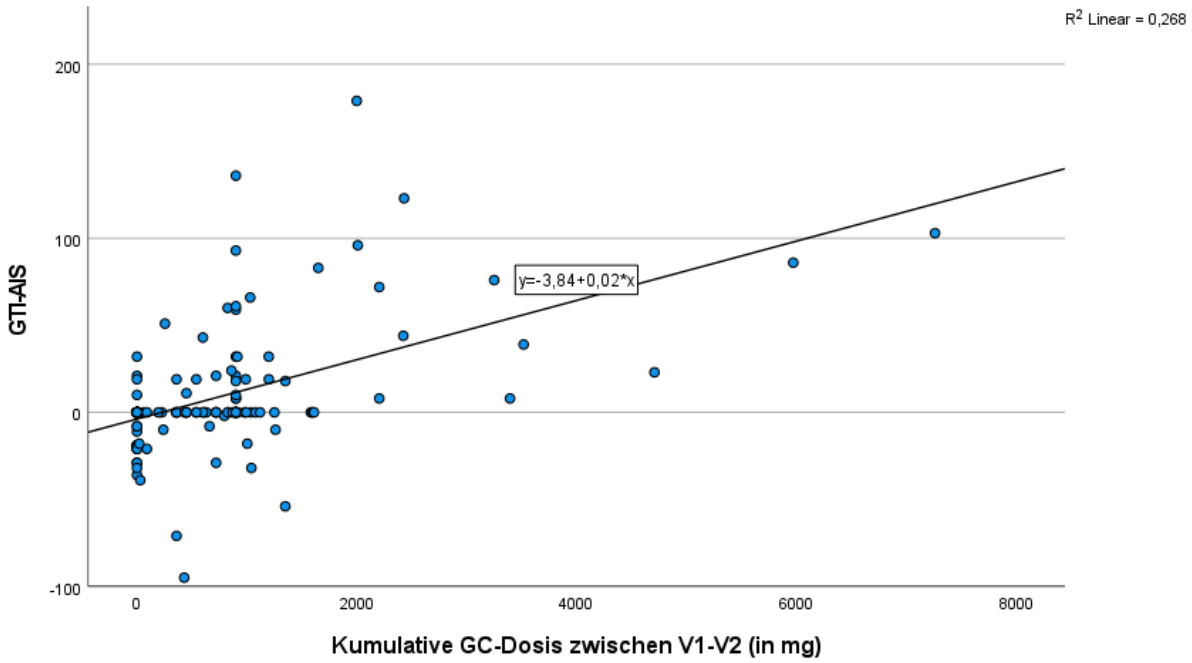
[1]Miloslavsky EM et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. Ann Rheum Dis. 2017 Mar;76(3):543-546.

Offenlegungserklärung:

PS hat keine Interessenskonflikte. CL hat keine Interessenskonflikte. YF hat keine Interessenskonflikte. BH hat folgende Zuwendungen erhalten: Vortragshonorare: Abbvie, BMS, GSK, Novartis, Pfizer, Roche, Vifor. Honorare für Beratungsleistungen: Astra Zeneca, BMS, InflaRx, Novartis, GSK, Roche, Vifor

	AAV-Gruppe	Kontrollgruppe	p
n	138	68	
Diagnosetyp			
GPA	71 (51,4)	-	-
MPA	25 (18,1)	-	-
EGPA	42 (30,4)	-	-
Alter (Jahre)	56,80 ± 15,252	57,12 ± 13,523	0,886
Frauen	76 (55,1)	37 (54,4)	0,929
Kumulative GC-Dosis (mg)	9014,00 (4974,75-17389,25)	-	-
Kumulative GC-Dosis im GTI-Berechnungszeitraum (6 Monate) (mg)	540,00 (0,00-900,00)	-	-
Krankheitsdauer (Monate)	57,00 (25,75-103,50)	-	-
GTI-AIS (an V2) *	0,00 (0,00-0,00)	-	-
Probanden (N) mit GTI-AIS < 0	27 (19,6)	-	-
Probanden (N) mit GTI-AIS = 0	70 (50,7)	-	-
Probanden (N) mit GTI-AIS > 0	41 (29,7)	-	-
GTI-CWS (an V2) *	58,50 (48,51-74,00)	-	-
Probanden (N) mit GTI-CWS = 0	11 (8,0)	-	-
Probanden (N) mit GTI-CWS > 0	127 (92,0)	-	-
GC-Nebenwirkungen (an V2)			
Stoffwechsel			
Gewichtszunahme	11 (8,0)	5 (7,4)	0,742
Lipodystrophie	5 (3,6)	0 (0)	0,112
Diabetes/Glukoseintoleranz	23 (16,7)	13 (19,1)	0,663
NNR-Insuffizienz	1 (0,7)	0 (0)	0,318
Dyslipidämie	14 (10,1)	18 (26,5)	0,002
Bewegungsapparat und Haut			
Hautatrophie	45 (32,6)	1 (1,5)	0,001
Verstärkte Tendenz zu Einblutungen	30 (21,7)	8 (11,8)	0,089
Osteopenie	16 (11,6)	0 (0)	0,002
Osteoporose	22 (15,9)	1 (1,5)	0,002
Myopathie/Muskelschwäche	17 (12,3)	0 (0)	0,001
(Steroid-)Akne	8 (5,8)	0 (0)	0,055
Striae rubrae	4 (2,9)	0 (0)	0,305
Infektionen	15 (10,9)	9 (13,2)	0,619
Neuropsychiatrische Symptome			
Schlafstörungen	25 (18,1)	19 (27,9)	0,106
Stimmungsschwankungen	16 (11,6)	7 (10,3)	0,781
Depression	14 (10,1)	5 (7,4)	0,515
Schwindel	9 (6,5)	12 (17,6)	0,013
Kopfschmerzen	9 (6,5)	17 (25,0)	0,001
Reizbarkeit	9 (6,5)	5 (7,4)	0,824
Nervosität	2 (1,4)	1 (1,5)	1,000
Renal und Kardial			
Niereninsuffizienz	1 (0,7)	2 (2,9)	0,254
Ödeme	14 (10,1)	7 (10,3)	0,973
Störung des Elektrolythaushalts	2 (1,4)	4 (5,9)	0,094
Arterielle Hypertonie	19 (13,8)	31 (45,6)	0,001
Atherosklerose	1 (0,7)	16 (23,5)	0,001

Abb.1: GTI-AIS und kumulative GC-Dosis zwischen V1-V2



VK.11

Assoziation von Komplikationen und Folgeerkrankungen der Therapie mit Glukokortikoiden mit der Krankheitsaktivität bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Paul Scherbacher[1], Christian Löffler[1], You-Shan Feng[2], Bernhard Hellmich[1]

[1]medius Klinik Kirchheim, Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie, Kirchheim unter Teck, Deutschland
[2]Eberhard Karls Universität Tübingen, Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie (IKEAB), Tübingen, Deutschland

---

Einleitung:

Ergebnisse einer monozentrischen Querschnittsstudie haben eine hohe Inzidenz und Prävalenz von Komplikationen und Folgeerkrankungen der Therapie mit Glukokortikoiden (GC) bei Patienten mit ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) gezeigt[1]. In einer weiterführenden Analyse sollte nun untersucht werden, inwieweit sich die Art und Häufigkeit von GC-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen bei Patienten mit aktiver AAV von Patienten in stabiler Remission unterscheidet.

Methoden:

In die monozentrische Querschnittsstudie wurden Patienten mit gesicherter Diagnose einer AAV eingeschlossen. Als validiertes Messinstrument für die GC-Toxizität wurde der Glucocorticoid Toxicity Index[2] (GTI) bei allen AAV-Patienten berechnet. Der GTI-AIS (AIS = Aggregate Improvement Score), welcher die Änderung der GC-Toxizität mit der Zeit beschreibt, wurde über den Zeitraum von 6 Monaten retrospektiv ermittelt (Zeitpunkt 1 = V1; Zeitpunkt 2 = V2). Der GTI-CWS (CWS = Cumulative Worsening Score) stellt die kumulative GC-Toxizität dar und wurde retrospektiv über die gesamte Krankheitsdauer berechnet. In einem strukturierten Patienteninterview, einer klinischen Untersuchung und Analyse der elektronischen Patientenakte wurden die Häufigkeit der GC-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen an V2 erfasst. AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung und AAV-Patienten in stabiler Remission im Zeitraum V1-V2 wurden verglichen.

Ergebnisse:

In die Querschnittsstudie wurden 138 AAV-Patienten eingeschlossen. Davon hatte 17,4% im Zeitraum V1-V2 eine aktive Erkrankung und bei 82,6% lag eine stabile Remission vor. Die aktuelle GC-Exposition (V1-V2) war bei AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung signifikant höher (Median 1825,0 mg vs. 306,0 mg; p=0,001), wie auch der GTI-AIS (Median 32,0 vs. 0,00; p=0,001). Die gesamte kumulative GC-Dosis war hingegen bei AAV-Patienten in stabiler Remission signifikant höher (Median 10342,5 mg vs. 5205,0 mg; p=0,001), ebenso wie die Krankheitsdauer (Median 63,5 Monate vs. 9,0 Monate; p=0,001). Im

Vergleich zu Patienten in stabiler Remission traten bei AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung die GC-assoziierten Komplikationen Gewichtszunahme, Diabetes/Glukoseintoleranz, Arterielle Hypertonie und Schlafstörungen signifikant häufiger und eine Hautatrophie signifikant seltener auf (Tabelle 1).

Schlussfolgerung:

Bei AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung ist das Risiko für akute, metabolische GC-Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Diabetes aufgrund der hohen täglichen GC-Exposition im Vergleich zu Patienten in Remission deutlich erhöht. Die hohe kumulative GC-Dosis der AAV-Patienten mit stabiler Remission wirkt sich bei niedriger täglicher, aber höherer kumulativer GC-Dosis stärker auf das Risiko von chronischen Komplikationen wie einer Hautatrophie aus.

Quellenangaben:

[1]Scherbacher P et al. Querschnittstudie zu Komplikationen und Folgeerkrankungen der Therapie mit Glukokortikoiden bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden. DGRh-Kongres 2023 (eingereicht)
[2]Miloslavsky EM et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. Ann Rheum Dis. 2017 Mar;76(3):543-546.

Offenlegungserklärung:

PS hat keine Interessenskonflikte. CL hat keine Interessenskonflikte. YF hat keine Interessenskonflikte. BH hat folgende Zuwendungen erhalten: Vortragshonorare: Abbvie, BMS, GSK, Novartis, Pfizer, Roche, Vifor. Honorare für Beratungsleistungen: Astra Zeneca, BMS, InflaRx, Novartis, GSK, Roche, Vifor

	Aktive Erkrankung	Stabile Remission	p
n	24	114	
AAV-Subtyp			
GPA	13 (54,2)	58 (50,9)	
MPA	4 (16,7)	21 (18,4)	0,956
EGPA	7 (29,2)	35 (30,7)	
Alter (Jahre)	58,41 ± 14,747	56,46 ± 15,397	0,571
Frauen	14 (58,3)	62 (54,4)	0,724
Kumulative GC-Dosis (mg)	5205,00 (3138,25-7958,25)	10342,50 (5372,50-18621,25)	0,001
Kumulative GC-Dosis im GTI-Berechnungszeitraum (6 Monate) (mg)	1825,00 (1212,00-3046,00)	306,00 (0,00-877,50)	0,001
Durchschn. tgl. GC-Dosis (mg/d)	14,45 (10,17-25,18)	7,29 (5,88-10,01)	0,001
Krankheitsdauer (Monate)	9,00 (6,25-69,00)	63,50 (31,00-112,75)	0,001
GTI-AIS* (an V2)	32,00 (8,00-72,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,001
Probanden (N) mit GTI-AIS < 0	1 (4,2)	26 (22,8)	
Probanden (N) mit GTI-AIS = 0	6 (25,0)	64 (56,1)	0,001
Probanden (N) mit GTI-AIS > 0	17 (70,8)	24 (21,1)	
GTI-CWS* (an V2)	71,50 (47,00-86,00)	58,00 (45,51-75,00)	0,544
Probanden (N) mit GTI-CWS = 0	2 (8,3)	9 (7,9)	0,943
Probanden (N) mit GTI-CWS > 0	22 (91,7)	105 (92,1)	
GC-Nebenwirkungen (an V2)			
Stoffwechsel			
Gewichtszunahme	8 (33,3)	3 (2,6)	0,001
Lipodystrophie	2 (8,3)	3 (2,6)	0,208
Diabetes/Glukoseintoleranz	11 (45,8)	12 (10,5)	0,001
NNR-Insuffizienz	0 (0,0)	2 (1,8)	1,000
Dyslipidämie	5 (20,8)	9 (7,9)	0,056
Haut und Bewegungsapparat			
Hautatrophie	3 (12,5)	42 (36,8)	0,021
Verstärkte Tendenz zu Einblutungen	4 (16,7)	26 (22,8)	0,507
Osteopenie	1 (4,2)	15 (13,2)	0,211
Osteoporose	4 (16,7)	18 (15,8)	0,915
Myopathie/Muskelschwäche	4 (16,7)	13 (11,4)	0,476
Steroidakne	0 (0,0)	8 (7,0)	0,181
Striae rubrae	1 (4,2)	3 (2,6)	0,539
Infektionen	5 (20,8)	10 (8,8)	0,084
Neuropsychiatrische Symptome			
Schlafstörungen	8 (33,3)	17 (14,9)	0,033
Stimmungsschwankungen	3 (12,5)	13 (11,4)	0,879
Depression	2 (8,3)	12 (10,5)	0,746
Schwindel	2 (8,3)	7 (6,1)	0,692
Tinnitus	0 (0,0)	8 (7,0)	0,181
Kopfschmerzen	2 (8,3)	7 (6,1)	0,692
Reizbarkeit	2 (8,3)	7 (6,1)	0,692
Nervosität	0 (0,0)	2 (1,8)	1,000
Renal/Kardial			

Niereninsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,9)	1,000
Ödeme	5 (20,8)	9 (7,9)	0,056
Störung des Elektrolythaushalts	1 (4,2)	1 (0,9)	0,319
Arterielle Hypertonie	8 (33,3)	11 (9,6)	0,002
Gastrointestinal			
Gastritis	0 (0,0)	1 (0,9)	1,000
Auge			
Katarakt	1 (4,2)	17 (14,9)	0,155
Glaukom	0 (0,0)	2 (1,8)	1,000

Tabelle 1: Subgruppenanalyse Aktive Erkrankung vs. Stabile Remission
Angaben als n (%), Mean ± SD oder Median (IQR); *GTI-Scores wurden angegeben als Median (KI95%)

VK.12

Rituximab vs. Combination of Rituximab and Cyclophosphamide Induction Therapy for ANCA-associated vasculitis: A retrospective study

Katja von Allwörden[1], Sebastian Klapa[1], Stephan Christian Werth[2], Antje Müller[1], Gabriela Riemekasten[1], Martin Nitschke[2], Diamant Thaci[3], Peter Lamprecht[1]

[1]Rheumatologie, Lübeck, Deutschland
[2]Nephrologie, Lübeck, Deutschland
[3]Entzündungsmedizin, Lübeck, Deutschland

Einleitung:

In ANCA-associated vasculitis (AAV), the use of rituximab (RTX) according to the RAVE trial (1) or RTX in combination with cyclophosphamide (CYC) according to the RITUXVAS trial (2) showed noninferiority to CYC for the induction of remission. However, there is a lack of comparative real-world data between both therapy regimens. This study aimed to compare the effectiveness of RTX with combined RTX/CYC for remission induction in AAV.

Methoden:

In this comparative effectiveness retrospective monocentric study, data from 166 patients with AAV (granulomatosis with polyangiitis [GPA] n=97; microscopic polyangiitis [MPA], n=69) were analyzed. Patients were treated first-line with RTX, RTX/CYC, or CYC between January 2012 and November 2022. The primary outcome was the relapse rate at 24 months. Clinical data (BVAS, therapy) and serologic markers (creatinine, protein excretion, CRP, immunoglobulin levels) were assessed at baseline and every 6 months up to 24 months.

Ergebnisse:

Of the 166 patients, 81 received first-line RTX (RAVE), 23 RTX/CYC (RITUXVAS), and 62 CYC according to CYCLOPS (3). At baseline, there was no difference between RAVE and RITUXVAS treatment groups with respect to disease activity. In AAV, treatment according to RAVE and RITUXVAS was not inferior to treatment according to CYCLOPS for the induction of remission (figure 1). Moreover, RTX was not inferior to RTX/CYC (HR 0.61, *P*=0.1356, figure 1). Interestingly, subgroup analysis showed RAVE was slightly superior to RITUXVAS in GPA (HR: 0.48, *P*=0.0408, figure 1). RTX and RTX/CYC were superior to CYCLOPS in prednisolone dose reduction at 12 months (AAV: *P*=0.0074; GPA: *P*=0.0048, figure 2).

Schlussfolgerung:

In AAV, RTX and the combination of RTX/CYC were not inferior to CYC for remission induction. Both RTX-based therapies lead to a faster prednisolone reduction compared to CYC alone. The combination of RTX and CYC was not superior to RTX alone.

Quellenangaben:

1. Stone JH et al. *RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis.* N Engl J Med. 2010 Jul 15;363(3):221-32
2. Jones RB et al. *Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis.* N Engl J Med. 2010 Jul 15;363(3):211-20.
3. de Groot K et al. *Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial.* Ann Intern Med. 2009 May 19;150(10):670-80

Offenlegungserklärung:

no conflict of interests

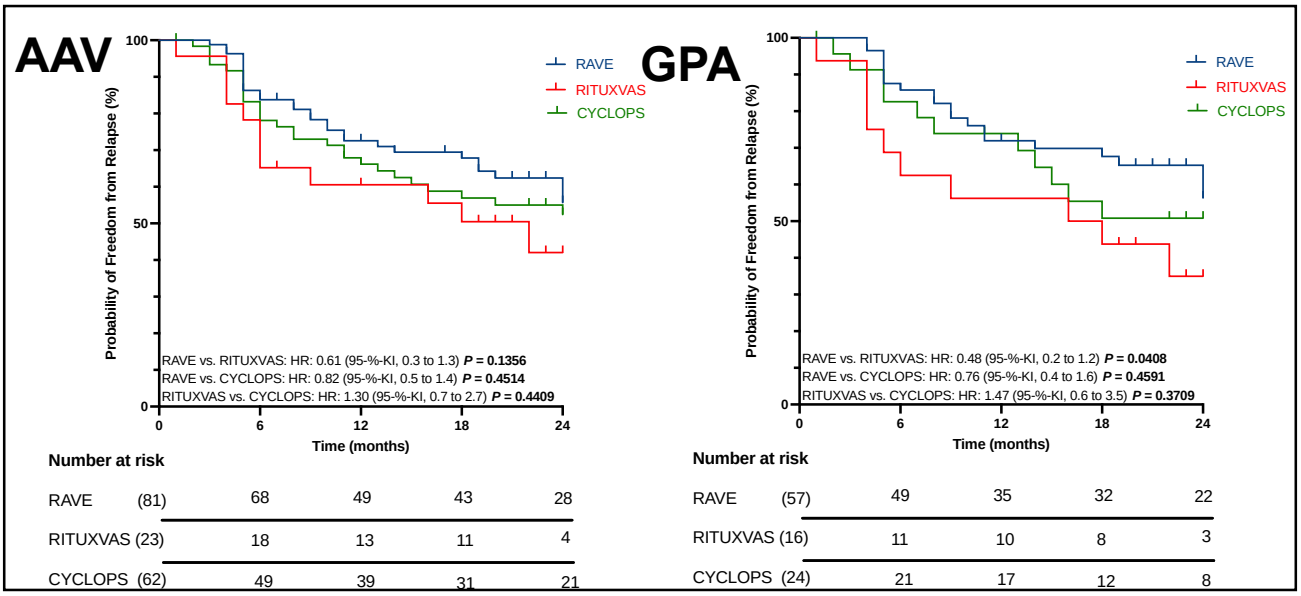


Figure 1 Kaplan-Meier survival analysis. RTX (RAVE) and RTX/CYC (RITUXVAS) were not inferior to CYC (CYCLOPS) in AAV. Specifically, RTX (RAVE) was slightly superior to RTX/CYC (RITUXVAS) in GPA.

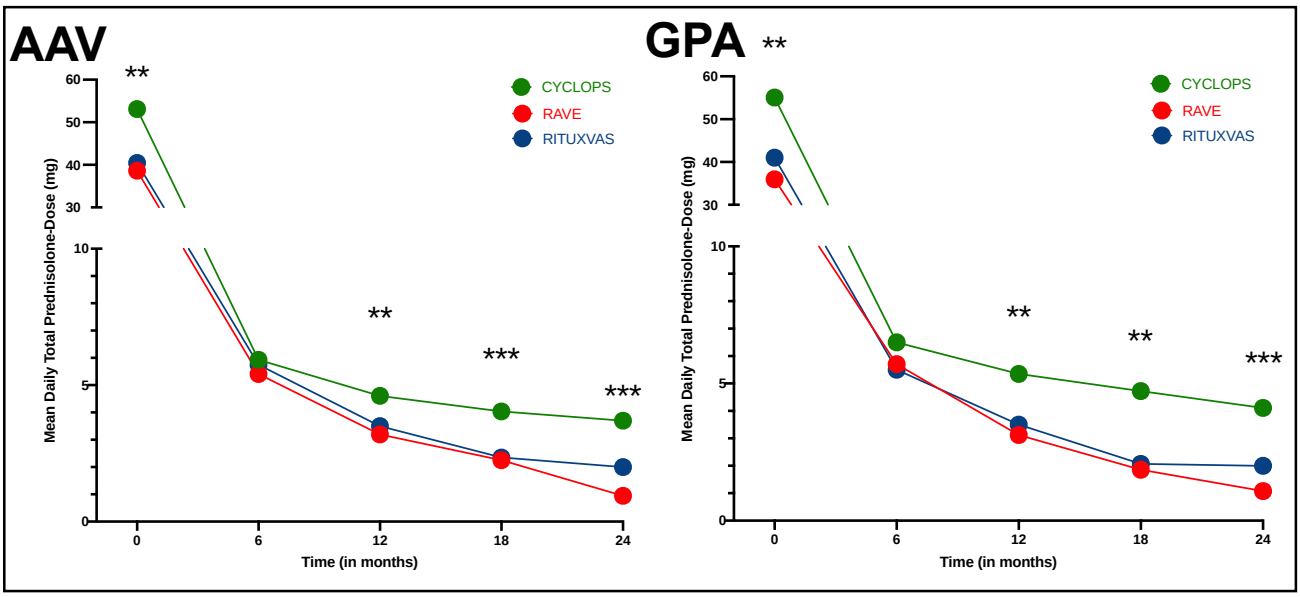


Figure 2 Prednisolone reduction. RTX (RAVE) and RTX/CYC (RITUXVAS) were superior to CYC (CYCLOPS) in AAV and GPA.

VK.13

Response of chronic cutaneous lupus lesions in SLE to interferon receptor blockade parallels reduction of interferon score in blood

Claudia Günther[1 1], Louisa Fennen[1], Christine Wolf[2], Sarah Rösing[1], Martin Aringer[3], Min Ae Lee-Kirsch[2]

[1]TU Dresden, Klinik für Dermatologie, Dresden, Deutschland
[2]TU Dresden, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, Deutschland
[3]TU Dresden, Klinik für Rheumatologie, medizinische Klinik III, Dresden, Deutschland

---

Einleitung:

Cutaneous lupus has a wide spectrum of clinical manifestations, which often only partially respond to conventional therapies. Among the cytokines highly implicated in the pathogenesis of cutaneous lupus, type I interferons (IFNs) play a prominent role. Type I IFN-stimulated genes and proteins are typically upregulated in both the skin and blood of lupus patients. Type I IFN receptor blockade with anifrolumab is EMA- and FDA-approved for the treatment of SLE.

Methoden:

Here, we evaluated clinical efficacy of anifrolumab therapy in treatment refractory cutaneous lupus lesions in 5 SLE patients and the correlation with their type I interferon score.

Ergebnisse:

We treated 5 patients with cutaneous involvement of systemic lupus (2 SCLE, 1 ACLE, 2DLE) with anifrolumab. Previously refractory skin lesions showed rapid improvement with 50% reduction in median CLASI-A after one month and completely resolved within 3-6 months of treatment.
Relief of cutaneous symptoms was associated with improvement of life quality.
In parallel to clinical response, we observed a reduction in IFN-scores determined by measuring the mRNA expression of seven IFN-stimulated genes in blood. IFN scores kept declining over 6 to 12 months of treatment, and two patients reached levels comparably to healthy controls after 6 months. Our limited data suggest that interferon score declines slower compared to the rapid relief of skin lesions. This might indicate that the cutaneous response is not entirely dependent on systemic reduction of interferon stimulated genes in blood.

Schlussfolgerung:

In conclusion these data indicate rapid efficacy of anifrolumab in cutaneous lupus in parallel with a decline in interferon score in blood.

VK.14

Development of a Mi-2a antibody in therapy-refractory Jo-1 positive anti-synthethase syndrome: A retrospective analysis with two patients

Finn Marcus Gellrich[1], Michael Schmidt[2], Christoph Rittich[3], Jan Weghorn[2], Annette Bielefeld[4], Gunter Aßmann[2]

[1]RUB-Universitätsklinikum JWK Minden, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Minden, Deutschland
[1]RUB-Universitätsklinikum JWK Minden, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Minden, Deutschland
[3]RUB-Universitätsklinikum JWK Minden, Klinik für Pneumologie, Minden, Deutschland
[4]RUB-Universitätsklinikum JWK Minden, Institut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie, Umweltmedizin und Transfusionsmedizin, Minden, Deutschland

---

Einleitung:

Antisynthetase syndrome is a polymyositis characterized by accompanying interstitial lung disease (ILD), Raynaud's phenomenon, and arthritis. Antibodies against aminoacyl-t-RNA synthetase are considered disease specific and solitary[1]. ELISA blotted myositis specific antibodies define entities of inflammatory myositis correlated to clinical features[2]. To our knowledge, there are no reports of seroconversions in myositis patients during their course of disease.

Methoden:

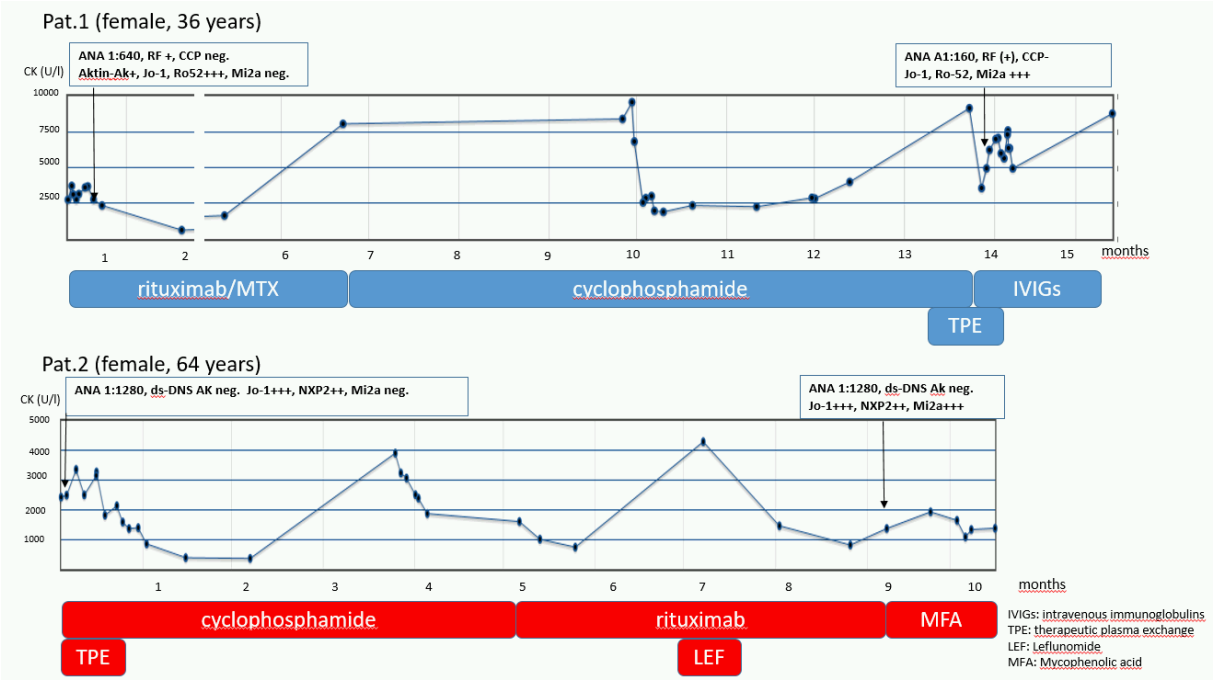
We report on two patients, presented to our rheumatology department between 2020 and 2023. Patient data were analysed retrospectively, all patients underwent lung high resolution computed tomography (HRCT), Magnet resonance imaging (MRI) of the concerned muscles as well as bronchoscopy with lavage. In addition, serological diagnostic procedure were completed by applying specific ELISA myositis blotting system (Euroimmun).

Ergebnisse:

Both patients presented with respiratory insufficiency, myasthenia and arthritis. Both patients under DMARD therapy.
Pat.1 (female, 36 years) showed beyond anti-Jo-1 antibody ANA 1:640, RF+, and Ro-52 antibodies, whereas Mi-2 was negative. Evidence of ILD and highly inflammatory myositis (elevated serum CK

and myoglobin, MRI) were treated by 1g rituximab + 15mg MTX sc., after treatment failure followed by 5x courses cyclophosphamide (750mg/m²). Due to treatment refractory situation 7 cycles of plasmapharese and high-dose immunoglobulins were administrated. Subsequently highly positive initial detection of a Mi-2a antibody in addition to the above-mentioned serum findings (fig.1).
Pat.2 (female, 64 years) showed with ANA 1:1280 and NXP2 anti-bodies in addition to Jo-1 (however, without Mi-2a). ILD, florid myositis (CK, MRI), and rapid disease progression under 6 courses of cyclophosphamide 750mg/m² required 7 courses of plasmapharese followed by 1g Rituximab, later on with 2g MMF ad on. In addition, increased liver enzymes under leflunomide and allergy to rituximab complicated cinical course. The patient seroconverted from Mi-2a negative to positive in addition to the above-mentioned findings (fig.1).
Neither patient showed any skin changes specific to dermatomyositis.

Figure 1: Seroconversion into Mi2a-positivity in two patients of Jo-1+ antisynthetase syndrome during their course of disease



Schlussfolgerung:

Both patients represented treatment refractory disease of Jo-1 antisynthetase syndrome on intensive treatment courses accompanied by an extension of autoimmune serology by Mi-2a in Jo-1 positive myositis. In what way the uncommon Mi-2a serum positivity in Jo-1 positive patients reflects the therapy refractory situation in both patients remains to be unclear.

Quellenangaben:

1 Aminoacyl-tRNA Synthetases: On Anti-Synthetase Syndrome and Beyond, Front. Immunology 2022 Galindo-Feria et. al
2 Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis, Journal of internal medicine 2015 Betteridge et al.

Offenlegungserklärung:
G. Aßmann: 2020-2023 regelmäßige Vortragstätigkeit für Pfizer, Novartis, BMS und Boehringer-Ingelheim. Die übrigen Autoren geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht

VK.15

Comparison of Healthcare Resource Utilization and Costs in Patients With and Without Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA): A Retrospective Analysis of US Health Insurance Claims Data

Paul Dolin[1], Danuta Kielar[1], Anat Shavit[1], Jennifer Rowell[2], Christopher Edmonds[3], Juliana Meyers[4], Lizzi Esterberg[4], Tram Nham[4], Stephanie Chen[5]

[1]AstraZeneca, BioPharmaceuticals Medical, Cambridge, Vereinigtes Königreich
[2]AstraZeneca, Market Access and Pricing, Cambridge, Vereinigtes Königreich
[3]AstraZeneca, Market Access and Pricing, Gaithersburg, United States
[4]Research Triangle Park, RTI Health Solutions, Durham, United States
[5]AstraZeneca, BioPharmaceuticals Medical, Gaithersburg, United States

---

Einleitung:

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare necrotizing small-to-medium vessel vasculitis, characterised by polysystemic eosinophil-rich granulomatous inflammation, associated with asthma and eosinophilia. Real-world data regarding patient characteristics, healthcare resource utilization (HCRU) and health insurer payment costs in patients with EGPA are sparse.
We aim to quantify the impact of EGPA on these parameters in a retrospective analysis of US administrative health insurance claims data (MarketScan®).

Methoden:

Patients with EGPA newly diagnosed during 2017–2021 with ≥12 months of continuous pre-diagnostic health plan enrolment and ≥1 day of post-diagnostic follow-up were included. EGPA patients were matched on demographic and enrolment characteristics to up to 4 persons without EGPA from the general insured population. Follow-up ran from EGPA diagnosis until health plan disenrollment or end of 2021. Annualised HCRU and associated health insurer payment costs (not including deductible, co-pay or co-insurance) were assessed overall and by care setting.

Ergebnisse:

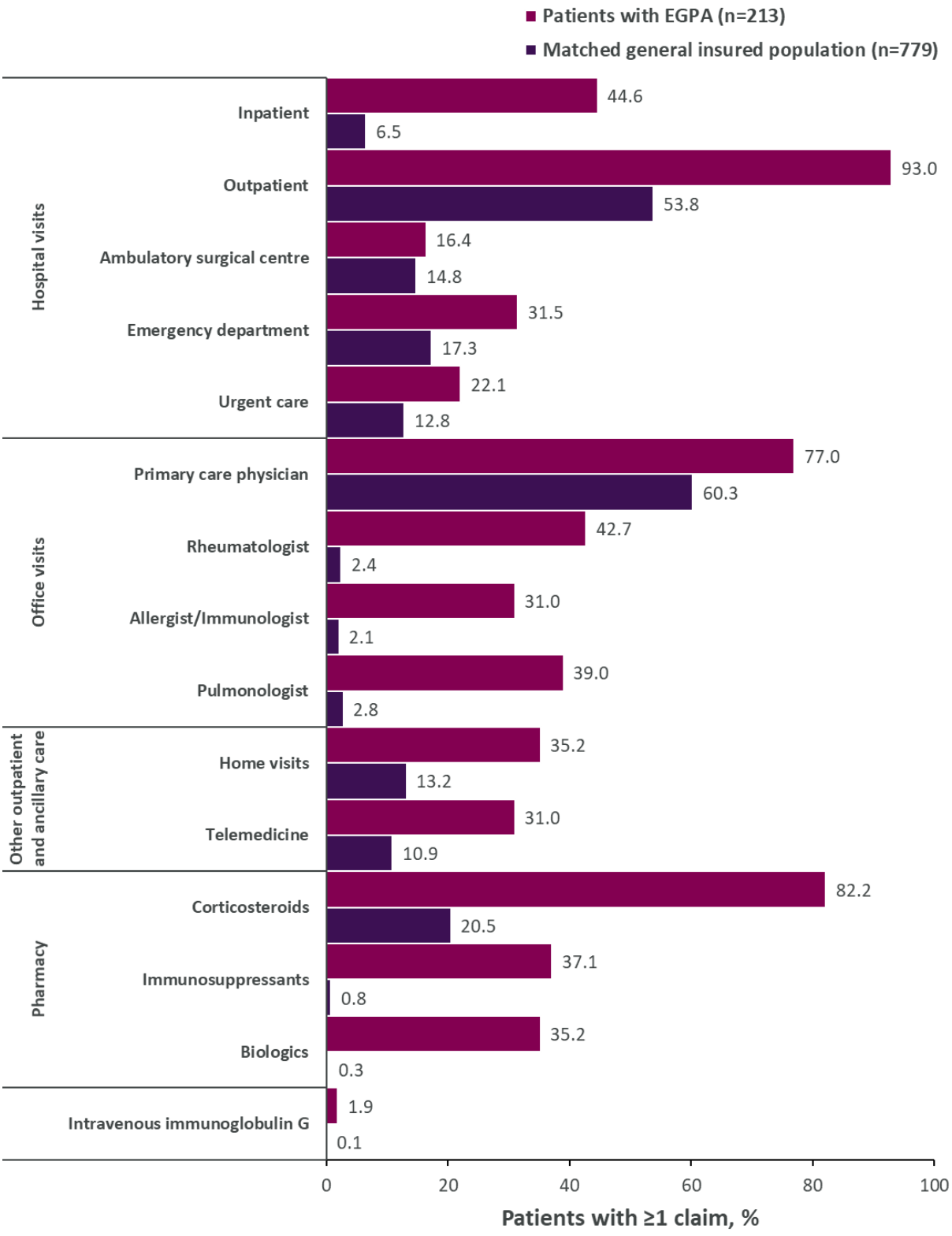
Of 236 EGPA patients identified, 213 were matched to 779 general insured patients. In matched EGPA patients, mean (standard deviation [SD]) age at diagnosis was 49.6 (14.3) years, 59% were female and 90% had commercial insurance (10% Medicare). Annualised all-cause HCRU was higher in EGPA patients versus the matched general insured population for clinical encounters (≥1 inpatient visit: 44.6% vs 6.5%; ≥1 outpatient visit: 93.0% vs 53.8%; ≥1 emergency department visit: 31.5% vs 17.3%; ≥1 office visit: 97.2% vs 85.4%) and specialty claims (rheumatologist: 42.7% vs 2.4%; pulmonologist:

39.0% vs 2.8%; allergist/immunologist; 31.0% vs 2.1%; Figure 1). Annualised mean total all-cause insurer payment costs were 16-fold higher in EGPA patients ($117,563) versus the matched general insured population ($7,520); the main cost drivers were inpatient ($46,410) and outpatient hospital visits ($26,544; Table 1).

Schlussfolgerung:

Patients with EGPA have a higher disease burden in terms of HCRU and associated payer costs than the demographically matched general insured population. More effective targeted treatments for EGPA are needed to induce and maintain remission and reduce clinical encounters.

Figure 1. Annualised all-cause healthcare resource utilisation for patients with EGPA and the matched general insured population



EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Table 1: All-cause annualised costs for patients with EGPA and the matched general insured population

Mean healthcare costs, $ (SD)	Patients with EGPA (n=213)	Matched general insured population (n=779)
Total costs	**117,563 (221,547)**	**7,520 (21,458)**
Hospital-related costs		
Inpatient	**46,410 (199,096)**	**1,310 (11,576)**
Outpatient*	**26,544 (64,732)**	**1,766 (6,502)**
Drug + administration:		
Immunosuppressants	251 (1,590)	0 (0)
Biologics	18,430 (54,138)	72 (1,491)
Ambulatory surgical center	**408 (1,779)**	**295 (2,441)**
Emergency department	**785 (2,670)**	**242 (1,541)**
Urgent care	**42 (130)**	**16 (73)**
Office visit costs	**13,127 (29,593)**	**1,222 (4,642)**
Other outpatient/ancillary care costs		
Home visit	**1,794 (12,008)**	**60 (358)**
Telemedicine visit	**240 (949)**	**23 (223)**
Other care	**3,198 (13,436)**	**283 (1,411)**
Pharmacy* costs	**25,016 (36,361)**	**2,305 (12,802)**
Corticosteroids	275 (2,829)	0 (2)
Immunosuppressants	380 (1,529)	8 (206)
Biologics	258 (2,302)	9 (239)

*Pharmacy costs cover pharmacy billing for dispensed drugs. Billing for drugs and their administration in outpatient services are included in hospital outpatient costs.
Numbers in bold contribute to total costs.
EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; SD, standard deviation

Offenlegungserklärung:

PD, DK, AS, JR, CE, SYC are employees or contractors of AstraZeneca and may own stock/stock options. JM, LE, TN are employees of RTI Health Solutions, which received funding from AstraZeneca to conduct the study.

Acknowledgements:

The authors would like to thank Anna Mett and Lucy Cooper of inScience Communications, Springer Healthcare, UK, for providing medical writing support, which was funded by AstraZeneca.

VK.16

REal world inVestigation of Eosinophilic-Associated disease overLap (REVEAL): Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) Health Care Resource Utilization and Associated Cost Substudy

Xiao Xu[1], Christopher Edmonds[1], Yong Jin Kim[2], Michael Stokes[2], Heide Stirnadel-Farrant[3], Justin Kwiatek[4], Rohit Katial[4]

[1]AstraZeneca, BioPharmaceuticals Market Access and Pricing, Gaithersburg, United States
[2]Evidera Evidera/PPD, Bethesda, United States
[3]AstraZeneca, BioPharmaceuticals Medical, Cambridge, Vereinigtes Königreich
[4]AstraZeneca, BioPharmaceuticals Medical, Gaithersburg, United States

---

Einleitung:

Eosinophil-associated diseases (EADs) include eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), a chronic inflammatory disorder that causes swelling in small-to-medium blood vessels. REVEAL was a retrospective, observational study that characterized EAD overlap. In this substudy, we quantified healthcare resource utilization (HCRU) and associated costs; here we present all-cause, EAD-related, and any HCRU costs related to EGPA stratified by severity with or without overlapping EAD conditions.

Methoden:

We used US claims data from Optum's de-identified Clinformatics® Data Mart database from 2015-2020. Eligible patients had ≥1 EAD diagnosis and continuous health plan eligibility for 12 months before and ≥2 years after the first EAD claim. We used descriptive statistics to evaluate baseline demographics, outcome measures, and per-patient annualized healthcare costs. Costs were standardized to 2020 US dollars using the medical care services Consumer Price Index.

Ergebnisse:

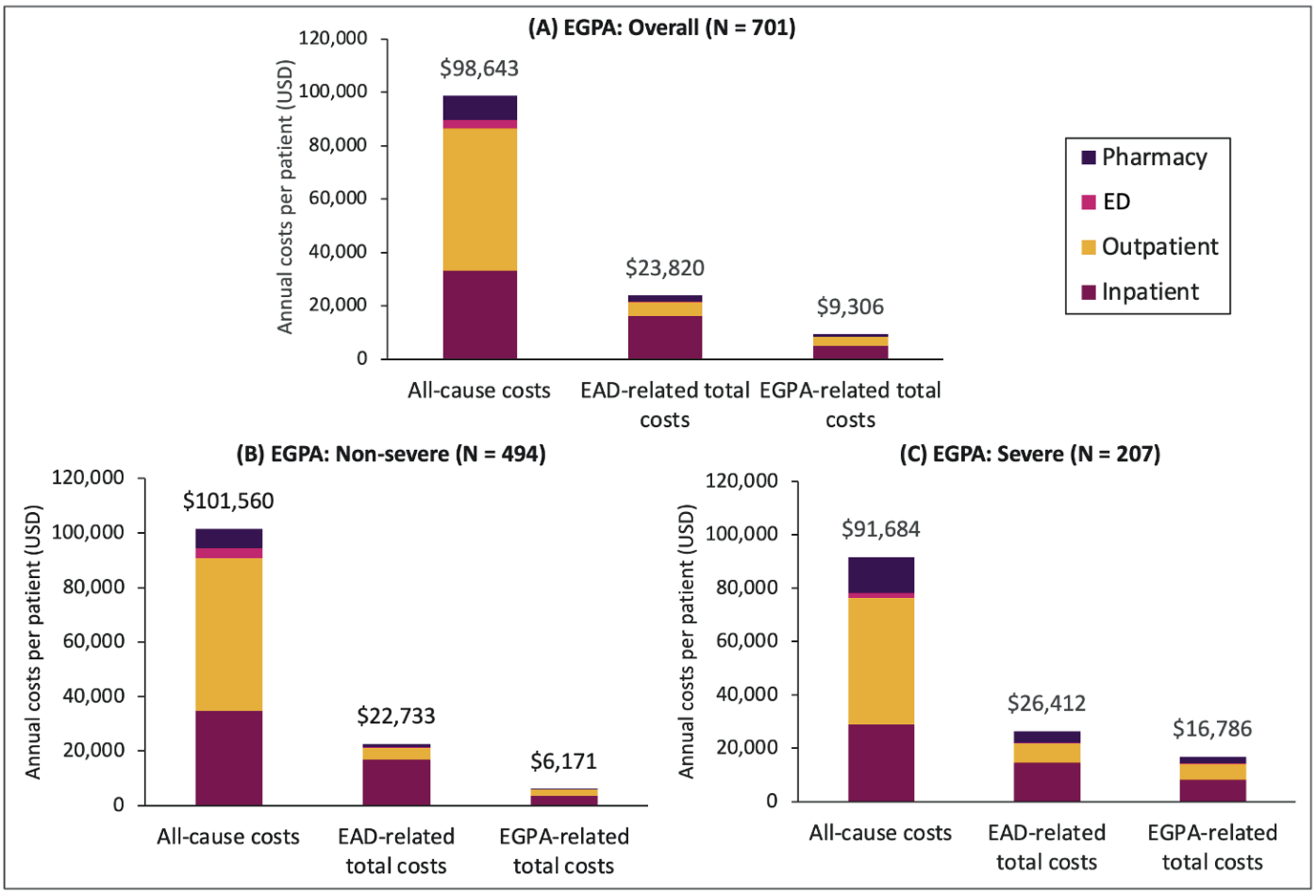
Our analysis included 701 patients with EGPA; among those, 29.5% (207 patients) had severe EGPA (i.e., use of prednisone in combination with immunomodulators, cytotoxic agents, or biological therapies). Mean patient age was 63.9 years, 55.6% were female, and 72.2% had EAD overlap; 30.5%, 23.1%, and 18.5% had 1, 2, and ≥3 overlapping EADs, respectively. The most common overlapping EADs were COPD (39.1%), persistent asthma (38.1%), and CRSwNP (33.2%). Total annual all-cause costs were $98,643, EAD-related costs were $23,820, and EGPA-related costs were $9,306. Severe EGPA had lower all-cause costs than non-severe EGPA ($91,684 vs $101,560) but higher EAD-related ($26,412 vs $22,733) and EGPA-related ($16,786 vs $6,171; Figure) costs. Outpatient visits (mean: 21/year) accounted for 59.1% of all-cause costs, and inpatient admissions (mean length of stay [LOS]:

3.2 days/year) accounted for 29.4%; in those with severe EGPA, outpatient visits (mean: 18 visits/year) accounted for 52.4% of all-cause costs and inpatient admissions (mean LOS: 2.4 days/year) accounted for 32.8%. Compared to patients with no EAD overlap, patients with ≥2 or ≥3 EADs had more than double all-cause costs (≥2 EADs: $120,432; ≥3 EADs: $141,629; no overlap: $55,374).

Schlussfolgerung:

EGPA was associated with high healthcare costs. Higher costs were associated with overlapping EADs but not disease severity. Costs were largely driven by frequent outpatient visits and inpatient admissions.

Figure. Annualized healthcare costs among patients with EGPA



EAD, eosinophil-associated disease; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; ER, emergency room; HCRU, healthcare resource utilization; USD, United States dollar.

Offenlegungserklärung:

Xiao Xu, Chris Edmonds, Heide Stirnadel-Farrant, Justin Kwiatek, and Rohit Katial are employees of AstraZeneca and may own stock. Yong Jin Kim and Michael Stokes are employees of Evidera, which received funding from AstraZeneca to conduct this study.

VK.17

SAFETY OF AVACOPAN IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: COMBINED DATA FROM THREE CLINICAL TRIALS

Pirow Bekker[1], Peter Merkel[2], David Jayne[3]

[1]Amgen, San Carlos, United States
[2]University of Pennsylvania, Philadelphia, United States
[3]University of Cambridge, Cambridge, Vereinigtes Königreich

---

Introduction:

Avacopan is approved as adjunctive treatment for adults with ANCA-associated vasculitis (AAV). This study aimed to combine and report on data of the safety of avacopan from two Phase 2 and one Phase 3 studies in 439 patients with AAV. This is an encore abstract.

Methods:

In the 3 randomized, double-blind trials, all groups received background cyclophosphamide (followed by azathioprine), or rituximab; control groups received a full prednisone regimen (60 mg tapered to 0 mg over 20 weeks) plus placebo. The Phase 2 CLEAR trial [1] had 3 groups: control (n=23), avacopan 30 mg twice daily (BID)+low dose prednisone (20 mg tapered to 0 mg) (n=22), and avacopan 30 mg BID+no prednisone (n=22). The Phase 2 CLASSIC trial [2] had 3 groups: control (n=13), avacopan 10 mg BID+prednisone (60 mg tapered to 0 mg) (n=13), and avacopan 30 mg BID+prednisone (60 mg tapered to 0 mg) (n=16). The Phase 3 trial (ADVOCATE) [3] had a control group (n=164) and a 30 mg BID avacopan group with no protocol-prescribed oral glucocorticoid taper (n=166). The treatment period was 12 weeks in the Phase 2 trials and 52 weeks in the Phase 3 trial. Rates of exposure-adjusted total adverse events (AEs), serious AEs, withdrawal of study medication due to AEs, and pre-specified AEs of interest were calculated based on the integrated data from all three trials.

Results:

Across the three trials, 439 patients with AAV were treated: 200 in the prednisone control groups and 239 in the avacopan groups. Results are presented in the Table. The rates of AE patient first incidence and AEs, serious AEs, infection events, and decrease in WBC count AEs were statistically fewer in avacopan compared to prednisone groups.

Conclusion:

In the context of the demonstrated efficacy profile of avacopan, these integrated safety results support use of avacopan in the treatment of patients with AAV.

References:

1. Jayne DRW, et al. *J Am Soc Nephrol* 2017
2. Merkel PA, et al. *ACR Open Rheumatol* 2020
3. Jayne DRW, et al. *N Engl J Med* 2021

Table: Exposure-Adjusted Adverse Event Rates by Treatment Group Across Three Trials of Avacopan for the Treatment of AAV

Exposure-adjusted rate/ 100 patient-years	Prednisone Control Groups (n=200)	Avacopan Groups (n=239)	Difference (95% CI)
Total exposure (patient-years)*	195.7	212.3	
Adverse event patient first incidence rate**	1626	1328	-298 (-583.0, -13.0)
Adverse event rate***	1251.7	1099.8	-151.9 (-218.6, -85.3)
SAE patient first incidence rate	60.1	61.6	1.5 (-16.5, 19.6)
SAE rate	91.5	70.7	-20.8 (-38.3, -3.3)
Discontinuation of blinded study medication due to AEs: Patient first incidence rate	18.0	18.2	0.2 (-8.4, 8.9)
Discontinuation of blinded study medication event rate	21.5	21.7	0.2 (-8.8, 9.2)
Infections[#] patient first incidence rate	148.5	139.1	-9.4 (-42.6, 23.7)
Infections event rate	166.6	142.2	-24.3 (-48.5, -0.1)
Liver function AEs[#]: Patient first incidence rate	12.3	14.7	2.3 (-5.2, 9.8)
Liver function AE rate	17.4	18.4	1.0 (-7.2, 9.2)
White blood cell decrease AEs[#]: Patient first incidence rate	25.0	18.9	-6.1 (-16.0, 3.8)
White blood cell decrease event rate	34.2	22.6	-11.6 (-22.2, -1.2)
Hypersensitivity AEs[#]: Patient first incidence rate	58.0	57.7	-0.3 (-18.1, 17.5)
Hypersensitivity AE rate	61.8	68.8	6.9 (-8.7, 22.6)

AE=adverse event; SAE=serious adverse event.

*Exposure calculated as follow-up time for all patients in the treatment group (irrespective of whether an event occurred).

**Patient first incidence calculated as number of patients with at least 1 event divided by total follow-up time per 100 patient-years. Follow-up time = total time at risk (in years), defined as the sum of:

(1) follow-up time in patients who did not have a treatment-emergent adverse event, and

(2) time to first occurrence of the event in patients who had a treatment-emergent adverse event.

***Rate calculated as total number of events divided by total follow-up time per 100 patient-years.

[#]Pre-specified AEs of interest; AE preferred terms identified before unblinding.

Refer to the local prescribing information for additional information special warnings and precautions for use, interactions, and undesirable effects of Avacopan.

VK.18

Evaluation der 2022er ACR/EULAR Klassifikationskriterien für GPA und MPA anhand einer europäischen ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV) Kohorte durch retrospektive, algorithmische Auswertung

Stefan Krämer[1], Thomas Rauen[1], Kristian Pruin[1], Teresa Maria Anslinger[1], Thomas Neumann[2], Raoul Bergner[3], Sebastian Mosberger[3], Tobias Schmitt[4], Martin Busch[4]

[1]Aachen, Innere Medizin 2, Aachen, Deutschland
[2]St. Gallen, Rheumatologie, St. Gallen, Schweiz
[3]Ludwigshafen am Rhein, Nephrologie und Rheumatologie, Ludwigshafen am Rhein, Deutschland
[4]Jena, Klinik für Innere Medizin 3, Jena, Deutschland

Einleitung:

2022 wurden neue Klassifizierungskriterien für die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und mikroskopische Polyangiitis (MPA) durch die amerikanische und europäische rheumatologische Fachgesellschaft, die auf einer numerischen Punktbewertung für verschiedene Manifestationen der ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV) beruhen, publiziert. Kürzlich wurde eine niedrige Konkordanzrate dieser Klassifikation von nur 73 % im Vergleich zur Nomenklatur der Internationalen Chapel Hill Konsensuskonferenz von 2012 und dem Algorithmus der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) von 2007 [1] in einer koreanischen Kohorte von 65 GPA-Patienten berichtet. Die vorliegende Arbeit untersucht eine automatisierte Anwendung der Kriterien an einer europäischen Kohorte im Vergleich zur klinischen Diagnose.

Methoden:

Es wurden zwischen 2000 und 2021 Daten von AAV-Patienten aus vier tertiären Referenzzentren (Deutschland und Schweiz) gesammelt. Die ACR/EULAR-Kriterien aus 2022 für GPA und MPA wurden angewandt, indem durch automatisierte, algorithmische Analyse von (1) BVAS-Einträgen für Organmanifestationen, (2) Laborergebnissen für ANCA/ELISA-Tests und (3) histologische Daten zum Nachweis von Granulomen und/oder pauci-immuner Glomerulonephritis aus den vorhandenen Einträgen, der jeweilige Score errechnet wurde. Zwanzig Fälle mit unklarem ANCA-Status wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die Ergebnisse wurden mit den klinischen Diagnosen verglichen, wobei das Vorkommen einer rein auf die Niere beschränkten AAV („renal limited disease“) als eigenständige Entität betrachtet wurde.

Ergebnisse:

Der abschließende Datensatz umfasste 305 Fälle, 294 (96,4 %) Kaukasier, 161 Männer (52,8 %), das mediane Alter betrug 61 Jahre (IQR 50-70). Auf der Grundlage der ACR/EULAR-Kriterien von 2022 konnten 299 (98 %) Fälle eindeutig kategorisiert werden, 180 Patienten wurden als GPA und 119 als MPA eingestuft (Tab. 1). Positive Konkordanz, d. h. die Übereinstimmung der Patienten mit den neuen Klassifikationskriterien und der klinischen Diagnose, war bei der Gruppe der MPA-Patienten höher als bei GPA-Fällen (98,8 vs. 90,8 %). Im Gegensatz dazu war die negative Konkordanz, d. h. der Anteil der Fälle, die sowohl für die klinische als auch für die auf der neuen Klassifikation basierende Diagnose negativ waren, bei GPA höher (97,3 vs. 84.1%). 27 Fälle mit begrenzter Nierenerkrankung wurden überwiegend als MPA reklassifiziert (92 %). Zusammengenommen betrug die Übereinstimmung der positiven und negativen Fälle im Verhältnis zu allen Fällen 93,1 % bei GPA und 88,2 % bei MPA. 6 Fälle (2 %), die klinisch als GPA diagnostiziert wurden, konnten nicht nach ACR/EULAR 2022 klassifiziert werden aufgrund konkurrierender Befunde wie erhöhter Eosinophilenzahl zusammen mit Anti-Proteinase-3-Positivität.

Tabelle 1

Entity	**Clinical Diagnosis n (%)**	**2022 criteria-based n (%)**		**Cases n**	**Concordance (%)**
GPA	195 (63.9)	180 (59)			
	+	+		177	90.8
	+	–		18	
	–	+		3	
	–	–		107	97.3
both positive and negative matching cases for GPA (284/305):					93.1
MPA	85 (27.9)	119 (32.8)			
	+	+		84	98.8
	+	–		1	
	–	+		35	
	–	–		185	84.1
both positive and negative matching cases for MPA (269/305):					88.2
Not classified	0	6 (2)			
		GPA	**MPA**		
Renal limited disease	25 (8.2)	2 (8)	23 (92)		

Schlussfolgerung:

In der vorliegenden multizentrischen Kohorte konnte der verwendete Algorithmus, der die neuen 2022 ACR/EULAR-Kriterien anhand vorhandener klinischer, labortechnischer und histologischer Daten unserer Datenbank verwendet, 98 % aller Fälle kategorisieren. Unsere Ergebnisse zeigen eine übergeordnete positive und negative Konkordanzrate von über 88 % und deuten auf eine höhere Spezifität für GPA, bei höherer Sensitivität für MPA-Klassifizierungskriterien hin.

Quellenangaben:

1 Pyo JY, Ahn SS, Song JJ, *et al.* Reclassification of previously diagnosed GPA patients using the 2022 ACR/EULAR classification criteria. *Rheumatology (Oxford)* Published Online First: 4 May 2022. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEAC267

VK.19

Langzeituntersuchung der Rückfallquoten bei GPA- und MPA-Patienten in einer europäischen ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV) Kohorte

Stefan Krämer[1], Thomas Rauen[1], Kristian Pruin[1], Teresa Maria Anslinger[1], Thomas Neumann[2], Martin Busch[3], Tobias Schmitt[3], Raoul Bergner[4], Sebastian Mosberger[4]

[1]RWTH Uniklinik Aachen, Med. Klinik 2, Aachen, Deutschland
[2]St. Gallen, Rheumatologie, St. Gallen, Schweiz
[3]Jena, Klinik für Innere Medizin 3, Jena, Deutschland
[4]Ludwigshafen am Rhein, Med. Klinik (A) für Nephrologie und Rheumatologie, Ludwigshafen am Rhein, Deutschland

---

Einleitung:

Die therapeutischen Möglichkeiten bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) haben sich in den letzten zwei Jahrzehnten dramatisch verändert. Insbesondere die Einführung von Rituximab in das therapeutische Portfolio hat die Therapieergebnisse deutlich verbessert, wobei die Rückfallraten in früheren Kohorten meist nur über Zeiträume von wenigen Jahren erfasst wurden. Mit der vorliegenden Studie sollte die generelle Rückfall- (Relapse-) Rate in einer großen europäischen AAV-Kohorte retrospektiv über einen deutlich längeren Zeitraum hinweg untersucht werden.

Methoden:

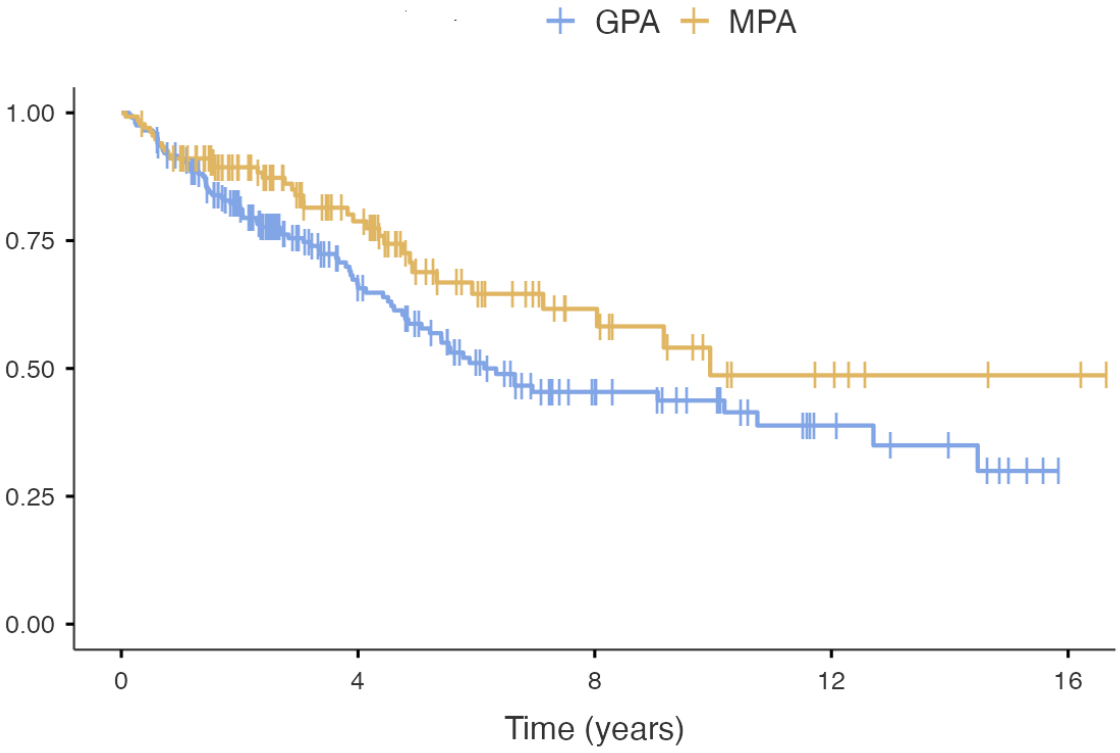
Es wurden Daten von Patienten mit neu diagnostizierter GPA und MPA (retrospektiv klassifiziert nach ACR/EULAR 2022 Kriterien) aus vier tertiären Referenzzentren in Deutschland und der Schweiz zwischen 2000 und 2021 ausgewertet. Die Ereignisdaten wurden im Rahmen ambulanter Routinetermine sowie auch Krankenhauseinweisungen erhoben. Als Relapse wurde jegliche erhöhte Aktivität der Grunderkrankung betrachtet, die eine Therapieintensivierung nötig machte, welche über eine leichte Erhöhung einer Steroiddosis über 10mg Prednisolon/d hinausging. Das Auftreten des ersten Relapse wurde im Rahmen einer Time-to-Event-Analyse je Gruppe ausgewertet, die Unterschiede wurden mittels ANOVA bzw. Chi² Test untersucht.

Ergebnisse:

Der Datensatz umfasste insgesamt 338 Patienten, davon 46,2 % Frauen (Durchschnittsalter 59,2±14,7 Jahre). Davon wurden 203 (60,1 %) als GPA und 135 (39,9 %) als MPA klassifiziert. Bei der Erstvorstellung wiesen 74,9 % der Patienten eine Nieren-, 50,9 % eine Lungen- und 35,2 % eine HNO-Beteiligung auf. Über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 58,7 Monaten (IQR 29,4 bis 101,7) beobachteten wir eine Gesamtrückfallrate von 35,8 % in der gesamten Kohorte. Der Abstand

zum ersten Relapse betrug im Median 32,6 Monate (IQR 11,9 bis 56,9). Ab 3 Jahre nach Erstdiagnose beobachteten wir einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen: Zu diesem Zeitpunkt waren 46 Relapse-Ereignisse (22,7 %) bei GPA und 19 (14,1 %) bei MPA-Patienten (p<0,05) aufgetreten. Während der gesamten Nachbeobachtungszeit erlitten 86 Patienten mit GPA zumindest ein Relapse (42,4 %), während es bei MPA bei nur 35 (25,9 %) der Patienten zu einem Rückfall kam (p<0,01). Auch der Log-Rank-Test wies einen signifikanten Unterschied in der Rückfallrate im Zeitverlauf (p<0,05, Abb. 1) auf. Der mediane Abstand bis zum ersten Relapse unterschied sich nicht signifikant zwischen GPA- und MPA-Patienten (GPA: 27,9 Monate, IQR 13,6 bis 55,9, vs. MPA: 35,1 Monate, IQR 8,6 bis 55,9, p=0,458).

Abb. 1. Kaplan-Meier-Kurve für Relapse-Ereignisse



Schlussfolgerung:

In der ausgewerteten europäischen AAV-Kohorte beobachteten wir über den gesamten Zeitraum eine Relapse-Rate von 35,8% für beide AAV-Entitäten, wobei das erste Rezidiv im Median nach 32,6 Monaten auftrat. GPA-Patienten wiesen durchweg über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg höhere Rückfallquoten als Patienten mit MPA auf. Wir schlagen vor, dass zukünftige Relapse-Analysen einen Zeitraum von mindestens drei Jahre umfassen sollten, um mindestens die Hälfte aller zu erwartenden Ereignisse erfassen zu können.

VK.20

Disturbed spatial activation of WNT/β-catenin signaling in Systemic Sclerosis

Sara Chenguiti Fakhouri[1], Laura Konstantinidis[1], Honglin Zhu[2], Aleix Rigaz[1], Andrea-Hermina Györfi[3], Markus Eckstein[1], Carol-Immanuel Geppert[1], Clara Dees[1], Alexander Kreuter[1], Michael Sticherling[1], Georg Schett[1], Jörg Distler[3], Christina Bergmann[1]

[1]University Hospital Erlangen , Erlangen, Deutschland
[2]Xiangya Hospital, Changsha, China
[3]University Hospital Düsseldorf , Düsseldorf , Deutschland

Einleitung:

The structure of the dermis in Systemic Sclerosis (SSc) is disrupted and papillary structures of the upper dermal layer disappear. Little is known on mechanisms necessary to maintain the physiological adult human skin morphology. Here, we tested the hypothesis that aberrant activation of canonical WNT/β-catenin signaling in SSc is associated with a loss of spatial WNT/β-catenin gradients and whether these disturbances in WNT/β-catenin gradients correlate with the disturbed skin morphology in human SSc.

Methoden:

Dermal skin morphology was quantitatively assessed using HE and trichrome staining of skin sections of 40 SSc patients and 18 healthy controls. Spatial WNT/β-catenin activation was analyzed by RNAscope-in situ hybridization detection of *AXIN2* and the distribution of nuclear β-catenin expression using immunofluorescence staining.

Ergebnisse:

The skin of SSc patients demonstrates a “reticularized” phenotype with decreased number, area and height of papillary structures compared to controls and shifts in the expression of papillary/reticular genes towards reticular markers. In skin sections of hypertrophic scars the papillary structure is preserved underlining that the loss of the papillary skin structures particularly occurs in SSc. In healthy skin, WNT3A-regulated target genes are enriched in papillary gene sets and the expression of *AXIN2* and the number of fibroblasts with nuclear accumulation of β-catenin is increased in the papillary dermis compared to the reticular dermis. This polarization is lost in SSc skin, with a 2-fold increase in β-catenin-positive fibroblasts throughout the dermis and complete loss of the spatial gradient in *AXIN2* expression. Confocal imaging revealed that the distribution of fibroblasts with nuclear accumulation of β-catenin is reversed in SSc skin with higher numbers in the reticular dermis compared to the papillary dermis.

Schlussfolgerung:

Our study demonstrates profound “reticularization” of SSc skin and demonstrates an association of this phenotype with a profound loss of the physiological spatial WNT/β-catenin signaling gradient. Restoration of the spatial gradient of WNT/β-catenin signaling might thus help to store the physiological organization of the dermis in SSc patients.

.

VK.21

Einblick in die Unmet Needs von Patienten mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) und Hypereosinophilem Syndrom (HES) aus der Sicht von Patienten: Eine Social-Listening-Analyse

Mary Jo Strobel[1], Debbie Alves[2], Florence Roufosse[3], Zeina Antoun[4], Namhee Kwon[5], Lee Baylis[6], Michael Wechsler[7]

[1]APFED, Georgia, United States
[2]APFED, Washington
[3]Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Department of Internal Medicine, Brussels, Belgium
[4]GSK, Brüssel, Belgium
[5]GSK, Stevenage/Middlesex, Vereinigtes Königreich
[6]GSK, North Carolina, United States
[7]National Jewish Health, Department of Medicine, Colorado, United States

---

Einleitung:

Die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) und das hypereosinophile Syndrome (HES) sind seltene Erkrankungen, die durch anhaltend hohe Eosinophilenzahlen gekennzeichnet sind und Gewebe und Organe schädigen. Diese Krankheiten werden vom medizinischem Fachpersonal öfters nicht früh erkannt, was zu einer verzögerten Diagnose und Behandlungseinleitung mit Folgen für die körperliche und geistige Gesundheit führt. Diese Studie verwendete Daten aus einer Social-Listening-Analyse, um die Unmet Needs von Patienten mit EGPA und HES zu identifizieren.

Methoden:

Wir haben Beiträge von Patienten und Pflegekräften zu ihren Erfahrungen mit EGPA und HES gesammelt, die zwischen dem 1. Januar 2019 und dem 31. Mai 2020 auf sozialen Plattformen in Englisch, Französisch oder Deutsch veröffentlicht wurden. Die Ergebnisse wurden in Schlüsselthemen eingeteilt (jeder Beitrag konnte mehrere Themen umfassen), analysiert und von Patienten, Vertretern von Patientenorganisationen und Ärtzen diskutiert.

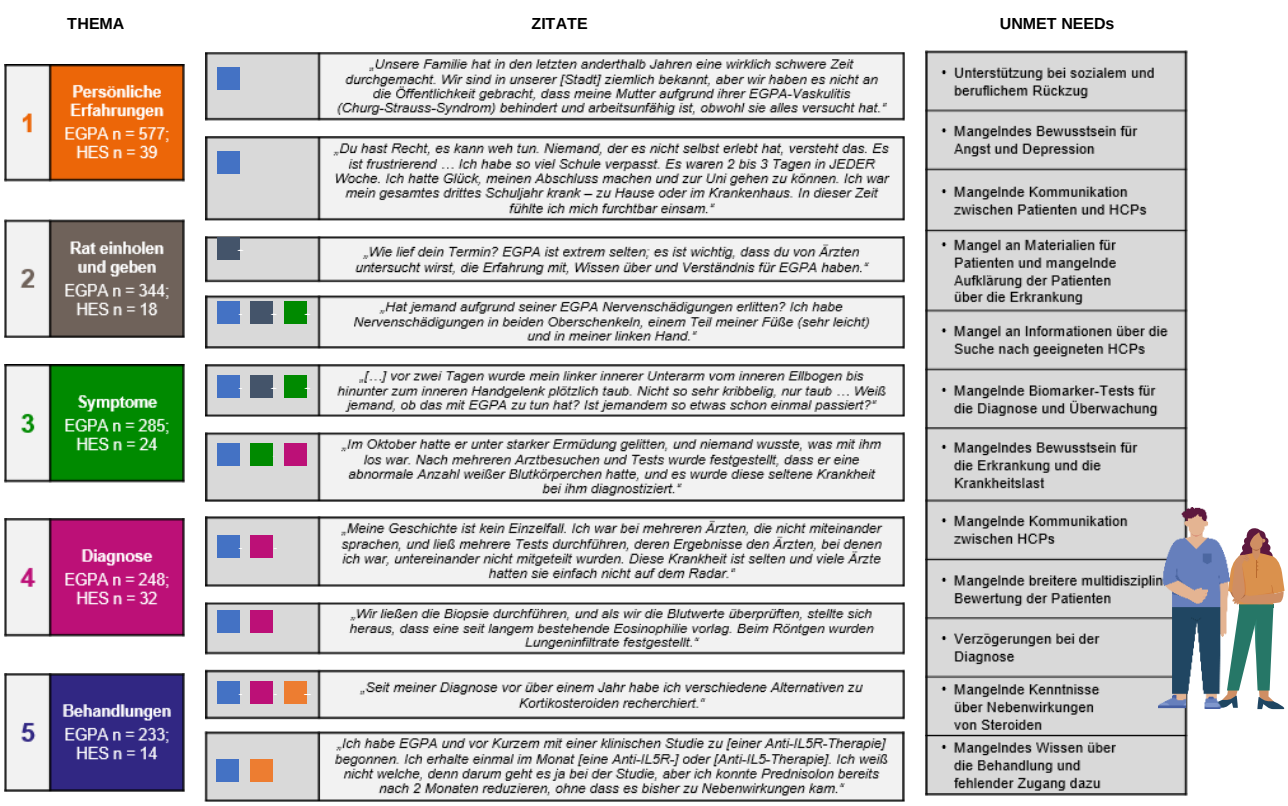
Ergebnisse:

Insgesamt wurden 746 Kommentare zu EGPA und 39 zu HES mit Zustimmung zur Veröffentlichung identifiziert und ausgewertet. Weniger Kommentare mit Bezug zum HES wurden in diese Analyse aufgenommen, da es schwierig war, die Zustimmung zur Veröffentlichung zu erhalten. Die Auswertung der erfassten Daten zeigte jedoch ähnliche unerfüllte Bedürfnisse wie bei der EGPA. Bei der EGPA konzentrierten sich die Posts am häufigsten auf persönliche Erfahrungen (77 %),

einschließlich der Auswirkungen von Krankheiten (Produktivitätsverlust, sozialer/beruflicher Rückzug, Angst und Depression) (Abbildung). Das Suchen und Geben von Ratschlägen wurde in 46 % der Stellen gefunden, was die Notwendigkeit einer besseren Kommunikation zwischen Patienten und medizinischen Fachkräften unterstreicht. Beiträge, in denen Symptome erwähnt wurden, betonten die Frustration von mehr als einem Drittel (38 %) der Beitragenden und hoben den Mangel an leicht verfügbaren Informationen von Gesundheitsdienstleistern und anderen Quellen hervor. Beiträge betonten auch einen ungedeckten Bedarf an Biomarker-Tests für Diagnose und Überwachung. Falsche oder verspätete Diagnosen wurden in 33 % der Posts erwähnt, was häufig auf ein mangelndes Krankheitsbewusstsein der Ärzte zurückgeführt wurde. Die Behandlung wurde in 31 % der Beiträge erwähnt, was die Notwendigkeit einer stärkeren Sensibilisierung für Nebenwirkungen von Kortikosteroiden, Behandlungsschemata und Fragen des Behandlungszugangs und der Erschwinglichkeit für Menschen mit EGPA hervorhebt.

Abbildung. Interpretation des ungedeckten Bedarfs auf der Grundlage einer Social-Listening-Analyse repräsentativer Kommentare von EGPA und HES Patienten und Pflegepersonal

Abbildung. Interpretation des Unmet Needs auf der Grundlage einer Social-Listening-Analyse, die repräsentative Kommentare von Patienten mit EGPA und HES und ihrem Pflegepersonal erfasst hat



Fußnote: EGPA = eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; HCP = medizinische Fachkraft (healthcare professional); HES = Hypereosinophiles Syndrom; IL5 = Interleukin-5; IL5R = Interleukin-5-Rezeptor.

Schlussfolgerung:

Für Menschen mit EGPA und HES besteht weiterhin ein erheblicher Bedarf an Aufklärung über ihre Krankheiten. Besseres Krankheitsbewusstsein, Aufklärungsmaterialien, Ressourcenbewusstsein und Tools für Patienten und medizinisches Fachpersonal könnten Diagnoseverzögerungen reduzieren, den Zugang zu Behandlungen verbessern und Patienten mit EGPA und HES dabei helfen, ihren Weg in die Gesundheitsversorgung erfolgreich zu meistern.

Finanzierung:

GSK

Quellenangaben:

1. 1 Furuta S, et al. *Allergol Int* 2019;68:430–6.
2. Nguyen Y, et al. *Semin Respir Crit Care Med* 2018;39:471–81.
3. Mejia R, et al. *Semin Hematol* 2012;49:149–59.
4. Curtis C, et al. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:240–51.

Offenlegungserklärung:

MJS und DA haben keine Interessensfonflikte. FR hat eine Beratungszahlung von AstraZeneca und GlaxoSmithKline erhalten. ZA, NK, und LB sind Angestellte von GlaxoSmithKline und besitzen Aktien von GlaxoSmithKline. MEW hat einen Grant des National Institute of Allergy and Infectious Diseases and the National Heart, Lung, and Blood Institutes erhalten, und ist ein aktiver Berater für AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Equillium, Genentech, GlaxoSmithKline, Novartis, Regeneron, Sanofi, Sentien, und Teva.

VK.22

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Parallelgruppenstudie zur Untersuchung von Methotrexat als Remissionserhaltungstherapie nach einer Remissionsinduktionstherapie mit Tocilizumab und Glucocorticoiden bei Riesenzellarteriitis (METEORITICS Studie): Studienprotokoll

Wolfgang Schmidt[3], Christian Dejaco[1], Nils Venhoff[4], Valentin Schäfer[2], Lena Kreis[2]

[1]Rheumatologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich
[2]Medizinische Klinik III für Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland
[3]Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie, Immanuel Krankenhaus Berlin, Standort Berlin Buch, Berlin, Deutschland
[4]Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

---

Einleitung:

Glucocorticoide (GC) sind die Standardbehandlung der Riesenzellarteriitis. Aufgrund der unerwünschten Nebenwirkungen der GC-Therapie und der hohen Prävalenz von Rückfällen sollte eine Kombination mit anderen Therapeutika erfolgen. Tocilizumab (TCZ) ist eine gute Option für die Behandlung der RZA, da es GC einspart, höhere Remissionsraten als Placebo erzielt, wobei die Remission auch ohne GC aufrechterhalten werden kann (1). Aufgrund der hohen Kosten der TCZ-Behandlung und des gesteigerten Infektionsrisikos werden langfristig jedoch andere Behandlungsoptionen benötigt. Eine von Adler et al. veröffentlichte Studie zeigt, dass nur 55 % der Patienten nach Absetzen der intravenösen TCZ-Therapie in Remission verbleiben (2). Dies unterstreicht den Bedarf an neuen Optionen zur Aufrechterhaltung der Remission nach Absetzen der TCZ-Therapie. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Kombination von Methotrexat (MTX) und GC wirksam bei der Verringerung der Rückfallraten und der kumulativen GC-Dosis bei neuauftretender oder rezidivierender RZA ist (3).

Methoden:

METEORITICS untersucht die Wirksamkeit von MTX als Remissionserhaltungstherapie nach Remissionsinduktion durch TCZ und GC, über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten, gefolgt von einem sechsmonatigen Follow-up. Patienten, die sich nach einer Behandlung mit GC und einer mindestens sechsmonatigen Behandlung mit TCZ in stabiler Remission befinden, können in die Studie aufgenommen werden. Durch eine 1:1 Randomisierung werden die Studienteilnehmer dem Behandlungsarm (N=20) und dem Placebo-Arm (N=20) zugeteilt. Es erfolgt eine wöchentliche subkutane Applikation von 17,5 mg MTX/Placebo über 12 Monate. Bei Unverträglichkeit, Transaminasenerhöhung oder niedriger glomerulärer Filtrationsrate ist eine Dosisreduktion möglich.

Im Falle eines Relapses wird die Studienmedikation durch ein GC mit Tapering Schema ergänzt. Die Studienvisiten finden achtmal im Behandlungszeitraum und zweimal während des Follow-ups statt. Bei jeder Studienvisite werden Arzt und Patientenfragebögen, Laborwerte und sonographisch ermittelte Intima-Media-Dicken mehrerer Arterien erhoben. Magnetresonanztomographien werden durchgeführt um eine Aortitis zu detektieren. Der primäre Endpunkt ist die Zeit bis zum ersten Relapse während der 12-monatigen Therapie.

Schlussfolgerung:

Dies ist die erste Studie, in der MTX als Remissionserhaltungstherapie bei RZA untersucht wird, nachdem eine stabile Remission durch GC und TCZ herbeigeführt wurde. MTX könnte eine wirksame, sichere und kostengünstige Therapie nach Absetzen von TCZ sein.

Quellenangaben:

1 Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, Cid MC, Dasgupta B, Rech J, Salvarani C, Schett G, Schulze-Koops H, Spiera R, Unizony SH, Collinson N. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. N Engl J Med. 2017 Jul 27;377(4):317-328.
2 Adler S, Reichenbach S, Gloor A, Yerly D, Cullmann JL, Villiger PM. Risk of relapse after discontinuation of tocilizumab therapy in giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford) 2019; 58(9):1639–43.
3 Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalley MP, Merkel PA. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. Arthritis Rheum. 2007 Aug;56(8):2789-97.

VK.23

Assoziation von OxLDL-Antikörpern bei primärem Sjögren-Syndrom und atherosklerotischen Veränderungen der A. carotis

Nadine Zehrfeld[1], Malin Abelmann[2], Sabrina Benz[3], Franz Paul Armbruster[4], Sonja Beider[1], Alexandra Dopfer-Jablonka[1], Torsten Witte[1], Tabea Seeliger[5], Thomas Skripuletz[5], Anselm Artur Derda[6], Kristina Sonnenschein[6], Diana Ernst[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Deutschland
[2]Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien, Hannover, Deutschland
[3]Universität Mannheim, Sozialwissenschaften, Mannheim, Deutschland
[4]Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland
[5]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland
[6]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Hannover, Deutschland

---

Einleitung:

PatientInnen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, auch für das primäre Sjögren-Syndrom (pSS) konnte dies gezeigt werden [(1,2)]. Antikörper gegen oxidiertes LDL (oxLDL-Ak) waren in diversen Studien atheroprotektiv, insbesondere bezüglich des reduzierten Auftretens von Plaques [(3,4)]. Ziel dieser Studie war es, oxLDL-Ak bei pSS zu untersuchen und zu beurteilen, inwieweit die gemessenen Konzentrationen mit subklinischer Atherosklerose korrelieren.

Methoden:

Von August 2021 – März 2022 wurden pSS-PatientInnen aus der rheumatologischen Ambulanz der Medizinischen Hochschule Hannover nach Einwilligung konsekutiv eingeschlossen. Dazu wurden alters- und geschlechtsgematchte Kontrollen im Verhältnis 2:1 rekrutiert. Die Datenerhebung erfolgte mittels eines standardisierten Fragebogens, der traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, Krankheitsaktivität und Komorbiditäten umfasst. Klinische Untersuchungen beinhalteten Carotis-Doppler-Sonographie mit Bestimmung des Plaque-Ausmaßes, sowie der Intima-Media-Dicke (cIMT) und eine Blutentnahme zur Bestimmung von oxLDL-Ak mittels ELISA K7809 der Firma Immundiagnostik AG. Die Auswertungen erfolgten mittels hierarchisch linearer Modelle bzw. Gruppenvergleiche mittels t-Test nach log. Transformation der Antikörper-Konzentration.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 299 Personen getestet, 199 PatientInnen mit pSS sowie 100 KontrollprobandInnen. Personen mit Plaques hatten tendenziell weniger oxLDL-Ak, unabhängig vom Vorliegen eines pSS (p=0,052). Innerhalb der pSS-Kohorte zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen Ro-Antikörper-Positivität (Ro-Ak) und oxLDL-Ak-Konzentrationen (p=0,040). Ro-Ak-positive PatientInnen zeigten auch keine signifikant verdickte Intima-Media (p=0,516), wohingegen dies bei PatientInnen mit Organbeteiligung der Fall war (p=0,025). Eine Organbeteiligung bei pSS-PatientInnen war nur deskriptiv mit höheren oxLDL-Ak-Konzentrationen assoziiert (p=0,056).

Schlussfolgerung:

Erwartungsgemäß zeigten sich bei PatientInnen mit atherosklerotischen Plaques erniedrigte oxLDL-Ak-Konzentration. Für oxLDL-Ak sind atheroprotektive Effekte sowohl für Gesunde als auch pSS-PatientInnen in der Literatur beschrieben [3,5].
Hinsichtlich einer besonderen Bedeutung beim pSS zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Vorliegen von Ro-Ak und oxLDL-Ak-Konzentrationen. Dies wurde bereits in einer deutlich kleineren pSS-Kohorte gezeigt [3]. Passend dazu konnten wir zeigen, dass Ro-Ak-positive PatientInnen nicht häufiger subklinische Atherosklerose aufwiesen. Inwiefern sich nun oxLDL-Ak positiv auf die Verhinderung von Atherosklerose bei diesen PatientInnen auswirken, bleibt spekulativ und bedarf weiterer Studien.

Quellenangaben:

1. Novella-Navarro M, Cabrera-Alarcón JL, Rosales-Alexander JL, González-Martín JJ, Carrión O, Peña PGdl. Primary sjögren's syndrome as independent risk factor for subclinical atherosclerosis. *Eur J Rheumatol*. 2022;9(1):20-25. doi: 10.5152/eurjrheum.2021.20093.
2. Zippel CL, Beider S, Kramer E, et al. Premature stroke and cardiovascular risk in primary sjogren's syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1048684. doi: 10.3389/fcvm.2022.1048684.
3. Cinoku I, Mavragani CP, Tellis CC, Nezos A, Tselepis AD, Moutsopoulos HM. Autoantibodies to ox-LDL in sjögren's syndrome: Are they atheroprotective? *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 112(3):61-67.
4. Kobayashi K, Lopez LR, Shoenfeld Y, Matsuura E. The role of innate and adaptive immunity to oxidized low-density lipoprotein in the development of atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:442-454. doi: 10.1196/annals.1361.086.
5. Chen H, Kuo C, Huang C, Kuo S, Liu C. Oxidized low-density lipoproteins, autoantibodies against oxidized low-density lipoproteins and carotid intima media thickness in a clinically healthy population. *Cardiology*. 2008;110(4):252-259. doi: 10.1159/000112409.

VK.24

Charakterisierung der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) und ihre Krankheitslast: eine retrospektive europäische Studie

Lynn Huynh[3], Rupert W Jakes[1], Jeremiah Hwee[4], Anamika Khanal[3], Namhee Kwon[2], Lee Baylis[5], Shawn Du[3], Mei Sheng Duh[3], Rafael Alfonso-Cristancho[6]

[1]GSK, London, Vereinigtes Königreich
[2]GSk, London, Vereinigtes Königreich
[3]Analysis Group, Inc, Boston, United States
[4]GSK, Mississauga, Canada
[5]GSK, Durham, United States
[6]GSK, Collegeville, PA, United States

Einleitung:

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist eine seltene Vaskulitis der kleinen bis mittelgroßen Gefäße und oft durch Lungen- und Hautschäden gekennzeichnet. Es liegen begrenzte Informationen zu den klinischen Manifestationen von EGPA und Behandlungsmustern für EGPA Patienten in Europa vor.
Ziele: Beschreibung der klinischen Merkmale und Behandlungsmuster für Patienten mit EGPA in Europa.

Methoden:

Diese retrospektive Chart-Review-Studie umfasste Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit einer bestätigten EGPA-Diagnose und einem ≥ 1 Jahr Beobachtungszeitraum (erster Arztkontakt: Januar 2015–Dezember 2019). Die Datenanalyse wurde mit einem Gremium von insgesamt 204 Ärzten in 5 europäischen Ländern durchgeführt. Klinische Manifestationen, Behandlungsmuster und die EGPA-bezogene Gesundheitsressourcennutzung (HCRU) wurden bewertet.

Ergebnisse:

Von den 407 eingeschlossenen Patienten waren 57 % männlich, 94 % waren ≥ 18 Jahre alt, das mittlere (SD) Alter der EGPA-Diagnose betrug 43 (14,9) Jahre, 46 % hatten 4–6 diagnostische Untersuchungen und die häufigste Begleiterkrankungen waren Asthma (73 %) und Vaskulitis (48 %). Nach der Diagnose erhielten 75 % der Patienten ≥ 3 verschiedene EGPA-Therapien (mittlere [SD]-Zahl: 3,9 [1,8]), 99 % verwendeten OCS und 64 % verwendeten immunsuppressive/andere Therapien. Während der Nachbeobachtung betrug die mittlere (SD) Anzahl der berichteten klinischen Manifestationen 4,0 (3,8); 26 % der Patienten berichteten über ≥ 6 Manifestationen. Insgesamt

hatten 37 % der Patienten einen EGPA-bedingten Krankenhausaufenthalt, 26 % einen EGPA-bedingten Notaufnahmebesuch und 85 % einen EGPA-bedingten ambulanten Besuch. Schlussfolgerungen: Die Daten deuten auf eine erhebliche Krankheitslast und HCRU im Zusammenhang mit EGPA bei europäischen Patienten hin und zeigen die Notwendigkeit von Strategien zur Optimierung der EGPA-Diagnose und -Behandlung.

Schlussfolgerungen:

Die Daten deuten auf eine erhebliche Krankheitslast und HCRU im Zusammenhang mit EGPA bei europäischen Patienten hin und zeigen die Notwendigkeit von Strategien zur Optimierung der EGPA-Diagnose und -Behandlung.

Quellenangaben:

1. Grayson PC, et al. Ann Rheum Dis 2022;81:309–14
2. Fagni F, et al. Front Med 2021;8:627776
3. Comarmond C, et al. Arthritis Rheum 2013;65:270–81
4. Chung SA, et al. Arthritis Rheumatol 2021;73:1366–83
5. Robson J, et al. Rheumatology 2015;54:471–81
6. Lefebvre P, et al. Curr Med Res Opin 2017;33:57–65
7. Jakes RW, et al. Clin Rheumatol 2021;40:4829–36
8. Gokhale M, et al. J Clin Rheumatol 2021;27:107–13

Offenlegungserklärung:

Förderung: GSK [GSK-ID: 214661]
RWJ, NK, JH, LB und RAC sind Angestellt von GSK und besitzen Aktien von GSK. LH, SD, AK und MSD sind Angestellte der Analysis Group, Inc., die für die Durchführung der Studie eine Finanzierung von GSK erhalten haben.

VK.25

Secukinumab bei neu aufgetretener Riesenzellarteriitis: Studiendesign einer nationalen, randomisierten, parallelen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studie (GigAINt)

Wolfgang A. Schmidt[1], Jens Thiel[2], Sylvia Hetger[3], Christine App[3], Christian Sieder[3], Justyna Veit[3], Meron Maricos[3], Nils Venhoff[4]

[1]Immanuel Krankenhaus Berlin, Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Klinische Immunologie,, Berlin-Buch, Deutschland
[2]Medizinische Universität Graz, Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Klinik für Innere Medizin, , Graz, Österreich
[3]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland
[4]Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Freiburg, Deutschland

---

Einleitung:

Der Einsatz von Secukinumab in der Behandlung von Patient*innen mit Riesenzellarteriitis (RZA) ist in einer Proof of Concept Phase II Studie untersucht worden[1]. Basierend auf den positiven Phase-II Ergebnissen werden Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab in dieser Indikation in der Phase III Studie GigAINt weiterverfolgt, um zu untersuchen, ob Secukinumab einen Zusatznutzen in der RZA-Therapie hat.

Methoden:

Das Ziel dieser multizentrischen nationalen Studie ist der Nachweis der Überlegenheit von Secukinumab 300 mg s.c. im Vergleich zu Placebo mit einem Leitlinien-gemäßen Prednisolon Reduktionsschema in Bezug auf die Verzögerung der Zeit bis zum ersten klinischen RZA-Rezidiv. Untersucht werden 146 Patient*innen mit neu aufgetretener RZA, die für eine Behandlung mit Glukokortikoid-Monotherapie in Frage kommen. Eingeschlossen werden Patient*innen im Alter von ≥ 50 Jahren, die noch keine biologische Therapie erhalten haben. Sie werden randomisiert in einem Verhältnis von 1:1 und erhalten entweder 300 mg Secukinumab oder Placebo subkutan zu Studienbeginn, in den Wochen 1, 2 und 3 sowie ab Woche 4 alle vier Wochen. Die Glukokortikoiddosis wird von einem Dosisspektrum von 20 bis 60 mg/Tag zu Baseline gemäß den Behandlungsrichtlinien und auf der Grundlage der individuellen klinischen Situation der Patient*innen und nach prüfärztlichem Ermessen reduziert. Im prospektiven ereignisgesteuerten Studien-Design sollen insgesamt 88 Ereignisse (RZA-Rezidive) für den primären Endpunkt (Zeit von Baseline bis zum ersten klinischen RZA-Rezidiv) erfasst werden. Die Studiengesamtdauer wird auf ca. 163 Wochen geschätzt, mit einer voraussichtlichen Rekrutierungszeit von 102 Wochen. Sobald alle Patient*innen Studienmedikation bis mindestens Woche 24 erhalten haben und die vorab festgelegte Anzahl von

Ereignissen aufgetreten ist, endet die Studie. Patient*innen, die ein RZA-Rezidiv nach Randomisierung aufzeigen, erhalten Prednisolon und/oder eine Rescue-Behandlung. Die verblindete Behandlung wird fortgesetzt, und die Patient*innen nehmen weiterhin an der Studie teil. Ein RZA-spezifischer Patientenfragebogen (GCA-PROM[2]) zur Untersuchung der Patientenlebensqualität wird im Rahmen der Studie implementiert. In einer optionalen Ultraschall-Substudie wird die Veränderung der Gefäßmorphologie durch Messung der Intima-Media-Gefäßwanddicke im Verlauf untersucht.

Schlussfolgerung:

Das GigAINt-Studiendesign ermöglicht eine placebokontrollierte Generierung von Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab bei Patient*innen mit neu-aufgetretener RZA. Diese Studiendaten könnten helfen eine weitere Therapieoption in der RZA-Behandlung aufzuzeigen und sind somit von großer Relevanz für die klinische Praxis.

Quellenangaben:

1. Venhoff N, et al. 2021. Secukinumab in Giant Cell Arteritis: A Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase 2 Trial [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (suppl 9). https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-in-giant-cell-arteritis-a-randomized-parallel-group-double-blind-placebo-controlled-multicenter-phase-2-trial/. Accessed March 10, 2023.
2. Robson, JC, et al. 2021. Patient perceptions of health-related quality of life in giant cell arteritis: international development of a disease-specific patient-reported outcome measure. Rheumatology (Oxford). 2021; Vol. 60, 10, pp. 4671-4680

Offenlegungserklärung:

NV: Referentenhonorar: AbbVie, AstraZeneca, Novartis, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chugai, Roche, UCB, Vifor; Berater für: AbbVie, Chugai, Novartis, UCB, Vifor; Forschungszuschüsse: Bristol Myers Squibb, Novartis
JT: Referentenhonorar: Novartis, GSK, Bristol Myers Squibb, Roche, AstraZeneca, Vifor; Berater für: Novartis, Janssen, GSK; Forschungszuschüsse: Bristol Myers Squibb, Novartis, GSK
SH: Angestellter der Novartis Pharma GmbH
CA: Angestellter der Novartis Pharma GmbH
CS: Angestellter der Novartis Pharma GmbH
JV: Angestellter der Novartis Pharma GmbH
MM: Angestellter der Novartis Pharma GmbH
WAS: Referent: AbbVie, Chugai, Medac, Novartis, Roche; Beiratsmitglied: AbbVie, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi; Forschungszuschüsse: AbbVie, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi

VK.26

Cardiovaskuläres und cerebrovaskuläres Risiko bei SLE: Daten zu prädiktiven Markern aus der ‘‘Systemic LUPus erythematosus associated CARDiovascular risk (LUPCARD)‘‘ Kohorte.

Konstantinos Triantafyllias[1 2], Svea Gauch[2], Andreas Schwarting[1 2], Felix Tietze[2]

[1]Rheumazentrum, Rheinland-Pfalz, Bad Kreuzanch, Deutschland
[2]Johannes Gutenberg Universitätsmedizin , Mainz, Deutschland

---

Einleitung:
PatientInnen mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) weisen verglichen mit Gesunden ein erhöhtes und früheres Auftreten kardiovaskulärer (CV) Erkrankungen auf (1,2). Daten zur Abschätzung des CV-Risikos mittels Screeninguntersuchungen und Surrogatmarkern bei SLE-PatientInnen sind bisher rar. Ziel der Studie ist es, in einer großen SLE-Kohorte [Systemic LUPus erythematosus associated CARDiovascular risk bzw. LUPCARD Kohorte], etablierte (aortale Steifigkeit und Carotis-Sonographie) sowie neuartige (Retinal-Vessel-Analysis (RVA), A.-ophthalmica-Doppler) Surrogatmarker zu untersuchen und Zusammenhänge zu anderen Parametern der Krankheitsaktivität und des CV-Risikos zu evaluieren.

Methoden:

Die LUPCARD-Kohorte fokussiert sich auf die Untersuchung des CV- und CVB-Risikos aller PatientInnen, die aufgrund eines mittels EULAR/ACR-Klassifikationskriterien diagnostizierten SLE in einem multizentrischen Setting behandelt werden. Hierbei erfolgen Untersuchungen der aortalen Steifigkeit (carotis-femoralis-Pulswellengeschwindigkeit; cfPWV) und des Carotis-Status (B-Mode-Ultraschall- & Dopplеruntersuchungen der Carotiden) inkl. Bestimmung von Intima-Media-Dicke, Plaques und Indices von Gefäßwiderstand (RI) und Pulsatilität (PI). Zusätzlich werden sonografische Untersuchungen der Aa. ophthalmicae und eine Augenhintergrund-Gefäß-Untersuchung (Retinal-Vessel-Analysis) zur Bestimmung der arteriovenösen Ratio (AVR) und der zentralretinalarteriellen/-venösen Äquivalente (CRAE, CRVE) durchgeführt.

Ergebnisse:

143 SLE-PatientInnen [90,2%♀; Alter 53 (17-77, IQR)] und 88 gesunde ProbandInnen [84.1%♀; Alter 51 (37-57, IQR)] wurden eingeschlossen (Tabelle 1). Subgruppen der PatientInnen erhielten Carotis-Sonographie (n=120) und RVA (n=44). Bei SLE-PatientInnen war die cfPWV [6,7 (6-7,7, IQR), vs. 9 (7,7-10,6, IQR); p=0,04] signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Weiterhin zeigten PatientInnen signifikant häufiger Carotis-Plaques [45,5%, vs. 14,8%; p=0,026]. Beides blieb nach Altersadjustierung statistisch signifikant (p_{adj} <0,05). Die Widerstands- [RI-ACC 0,75 (0,7075-0,79, IQR) vs. 0,72 (0,69-0,76,

IQR); p=0,025] und Pulsatilitäts-Indices [PI-ACC 1,65 (1,46-1,99, IQR), vs. 1,54 (1,32-1,82, IQR); p=0,049] der Carotiden waren in der PatientInnengruppe ebenfalls signifikant höher.
Die AVR korrelierte signifikant mit den Pulsatilitäts-/Widerstandsindices von A. carotis communis [p=0,009; rho=-0,406]/ [p=0,001; rho=-0,489] und A. carotis interna [p=0,008; rho=-0,416]/ [p=0,016; -0,378].

Schlussfolgerung:

Hierbei konnten wir zeigen, dass PatientInnen mit SLE verglichen mit KontrollprobandInnen höhere aortale Steifigkeit und häufigere Carotisatheromatose aufweisen. Somit kann ein erhöhtes CV- und CVB-Risiko postuliert werden. Nach unserer Kenntnis ist diese Studie die größte, die Surrogatmarker im Rahmen des SLE untersucht und die erste mit Fokus auf die RVA. Die Rekrutierung von PatientInnen und KontrollprobandInnen wird fortgeführt.

Quellenangaben:

1. Kaul A, et al.: Systemic lupus erythematosus. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16039.
2. Fors Nieves CE, et al: Mortality in systemic lupus erythematosus: an updated review. Curr Rheumatol Rep 2016; 18: 21.

	Kontrollgruppe (n=88)	PatientInnen (n=143)	Signifikanz (p)
Alter *(Jahre)*	51 (37-57)	53 (17-77)	0,27
Geschlecht *(weiblich)*	74 (84,1%)	129 (90,2%)	0,167
Nikotin *(Raucher)*	14 (15,9%)	25 (25,3%)	**<0,001*** **
Antihypertensive Therapie	17 (19,3%)	53 (42,4%)	**<0,001*** **
BMI	23,9 (21,7-27,09)	26,7 (22,6-30,66)	**0,002****
MAD *(mmHg)*	80 (66-93)	93 (85-100)	**<0,001*** **
Herzfrequenz *(/min)*	-	74 (67-81)	-
Cholesterin *(mg/dl)*	208,4 (178-239)	183,5 (160,25-220,75)	**0,002****
cfPWV (*m/s)*	6,7 (6-7,7)	9 (7,7-10,6)	**0,04***
ESC-SCORE	1 (0-2)	1 (1-2)	0,157
CRP *(erhöht)*	-	40 (34,8%)	-
ANA *(positiv)*	-	86 (60,1%)	-
Prednisolon *(mg)*	-	5 (4-10)	-
C3-Verbrauch	-	10 (6,9%)	-
C4-Verbrauch	-	13 (9%)	-
RF *(positiv)*	-	21 (14,5%)	-
ENA *(positiv)*	-	45 (31%)	-
CK	-	73 (62-97)	-

DMARD-Therapie	-	57 (39,3%)	-
cIMT max	0,8 (0,66-0,88)	0,84 (0,7-0,93)	0,093
ACCPI max	1,54 (1,32-1,82)	1,65 (1,46-1,99)	**0,049***
ACCRI max	0,72 (0,69-0,76)	0,75 (0,7075-0,79)	**0,025***
ACIPI max	0,96 (0,85-1,28)	1,225 (1,0625-1,5425)	**0,002****
ACIRI max	0,6 (0,55-0,68)	0,67 (0,6175-0,73)	**< 0,001*****
vorhandene Carotis-Plaques	13 (14,8%)	66 (45,5%)	**0,026***

BMI body mass index, *MAD* mittlerer arterieller Druck, *cfPWV* carotid femoral pulse wave velocity, *CRP* c-reaktives Protein, *ANA* antinukleäre Antikörper, *RF* Rheumfaktor, *ENA* Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene, *CK* Creatinkinase, *DMARD* disease modifying antirheumatic drugs, *cIMT* carotis intima media thickness, *ACCPI* A. carotis communis Pulsatilitätsindex, *ACCRI* A. carotis communis Widerstandsindex, *ACIPI* A. carotis interna Pulsatilitätsindex, *ACIRI* A. carotis interna Widerstandsindex, *AVR* arterio-venous ratio, *CRAE* central retinal artery equivalent, *CRVE* central retinal vein equivalent.

VK.27

Retinal Vessel Analysis zur Erfassung von mikrovaskulären Auffälligkeiten im Augenhintergrund bei PatientInnen mit idiopatisch-inflammatorischen Myopathien: Ergebnisse der ‘‘MYOsitis assosiated CARDiovascular risk (MYOCARD)‘‘-Kohorte.

Konstantinos Triantafyllias[1 2], Svea Gauch[2], Andreas Schwarting[1 2]

[1]Rheumazentrum, Rheinland-Pfalz, Rheumatologie, Bad Kreuznach, Deutschland
[2]Johannes Gutenberg University Medical Center , Rheumatologie , Mainz, Deutschland

---

Einleitung:

Bei PatientInnen mit idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM) besteht ein erhöhtes cardiovaskuläres (CV) und cerebrovaskuläres (CVB) Risiko (1-3). Trotzdem gibt es bisher wenige Daten bezüglich prädiktiver Marker, die zur CV/CVB-Risikostratifizierung dieser PatientInnen beitragen könnten.
Retinal Vessel Analysis (RVA) ist ein moderner CV-Risikomarker, für den bereits Assoziationen zu Herzinsuffizienz (4), KHK (5) und CVB-Ereignissen (6) in der Allgemeinbevölkerung gezeigt wurden (Abb. 1). RVA ist allerdings bei IIM-PatientInnen noch nicht untersucht worden.
Ziel unserer Studie ist es, die Wertigkeit von RVA im Vergleich zu gut etablierten Markern des CV und CVB-Risikos (Carotis-Sonographie, aortale Steifigkeit,) in der fortlaufenden ‘‘MYOsitis assosiated CARDiovascular risk (MYOCARD)‘‘-Kohorte zu untersuchen und zum ersten Mal RVA-Beziehungen mit patienten- und erkrankungsassoziierten Charakteristika zu evaluieren.

Methoden:

In die MYOCARD-Kohorte werden IIM-PatientInnen multizentrisch eingeschlossen und auf CV/CVB-Risikomarker untersucht. Die Messungen der aortalen Steifigkeit erfolgen mittels carotis-femoralis-Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV; Goldstandard). Der Gefäßstatus wird mittels B-Mode-Ultraschall- & Dopplеruntersuchungen (A. carotis communis & interna, A. opthalmica) evaluiert, wobei Intima-Media-Dicke, Plaque-Vorhandensein, Flussgeschwindigkeiten, Gefäßwiderstand (RI) und Pulsatilität (PI) untersucht werden. Die Retinal Vessel Analysis (RVA) erfolgt mittels statischer Augenhintergrunduntersuchung, zur Erfassung der arteriovenösen Ratio (AVR) sowie der zentralretinalvenösen/-arteriellen Äquivalente (CRVE, CRAE).

Ergebnisse:

72 IIM-PatientInnen [58.9%♀; 58 J (50-65, IQR)] und 81 gesunde ProbandInnen [84.1%♀; 51 J (37-57, IQR)] wurden eingeschlossen. Alle PatientInnen wurden mittels cfPWV untersucht und Subgruppen erhielten zudem Carotis-Sonographie und RVA.

Bei IIM-PatientInnen waren cfPWV- [7.92 (6.49-9.26, IQR), vs. 6.72 (6.0-7.69, IQR); p<0.001] und cIMT [0.92 mm (0.77-1.1, IQR), vs. 0.8 mm (0.66-0.88, IQR); p<0.001] signifikant höher als bei den Kontrollen. Erhöhte CRP-Werte gingen mit schlechteren RVA-Werten [0.792 (0.762-0.841) vs 0.867 (0.808-0.924), p=0.028] sowie höheren CRVE-Werten [276 (266-287.5) vs 239 (223.5-256.5), p=0.002] einher. Niedrigere CRAE-Werte korrelierten mit erhöhten Doppler-Indices der Arteria Opthalmica [FVI (p=0.002, rho=-0.703), Vsyst (p=0.014, rho=-0.584)]. AVR korrelierte signifikant mit cfPWV [p=0.024, rho=-0.434], Cholesterin [p=0.044, rho=-0.398] und BMI [p=0.005, rho=-0.528].

Schlussfolgerung:

Wir konnten hierbei zeigen, dass RVA mit etablierten Markern des CV-Risikos, wie gefäßsonographischen Markern und cfPWV, korreliert und somit eine diagnostische Rolle in der Risikostratifizierung von IIM-Patientinnen spielen könnte. Unseres Wissens nach ist dies eine der größten Studien zum Thema Surrogatmarker bei IIM und die erste, die den neuen Marker der RVA bei IIM-Patienten evaluiert hat.

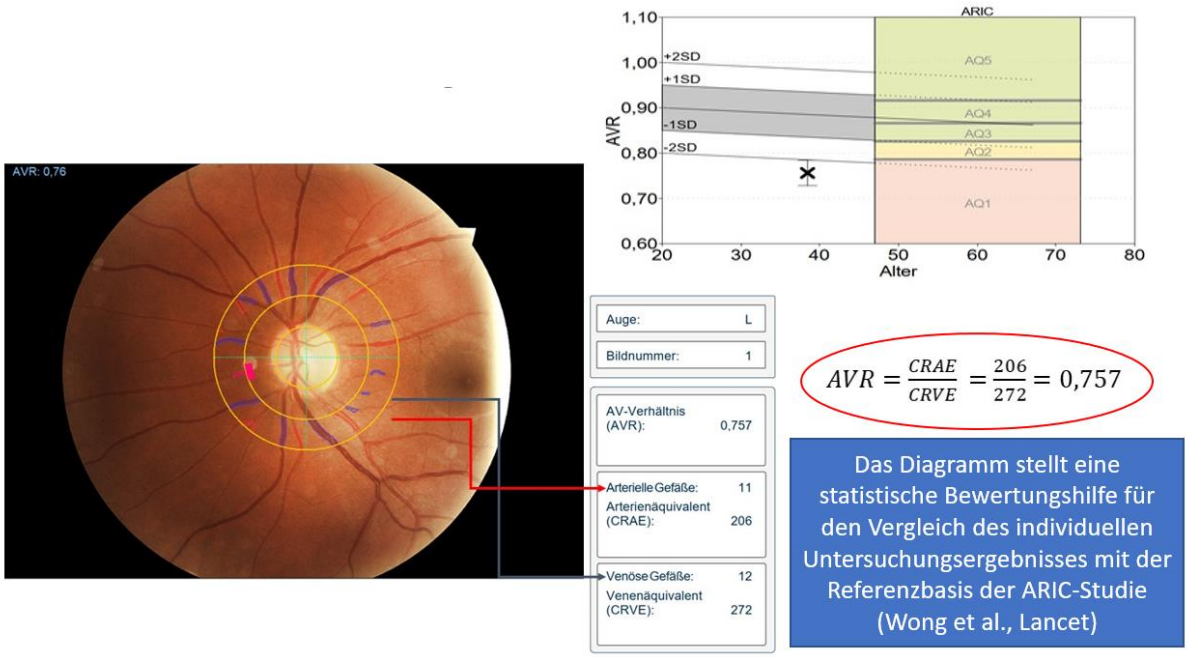


Abbildung 5. ***Auffälliger Befund einer retinal vessel analysis (RVA) bei einer Patientin mit Polymyositis. (Pathologisches AVR: <0,78). (RVA-Gerät: Fa. Imedos®)***

Quellenangaben:

1. Diederichsen, L.P., et al. Curr Opin Rheumatol, 2017. 29(6): 598-603.
2. Triantafyllias K, et al. Rheumatology (Oxford) 2021;60(3):1300-131
3. Rai S. K., et al. Rheumatology (Oxford) 2016 Mar;55(3):461-9.
4. Wong, T. Y., et al. (2002). JAMA 287(9): 1153-1159.
5. Rim, T. H., et al. (2020). J Neuroophthalmol 40(1): 44-59.
6. McGeechan, K., et al. (2009). Ann intern med 151(6): 404-413.

VK.28

ECAP-gesteuerte Closed-Loop Rückenmarkstimulation zur Behandlung von chronischen Schmerzen bei Raynaud-Phänomen

Valentin Schäfer[1], Gregor Bara[2], Birte Dietz[3], Pantelis Karakostas[1], Jaroslav Maciaczyk[2]

[1]Medizinische Klinik III, Sektion Rheumatologie und klinische Immunologie, Bonn, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Bonn, Sektion Stereotaktische Neuromodulation, Bonn, Deutschland
[3]Saluda Medical, Köln, Deutschland

Einleitung:

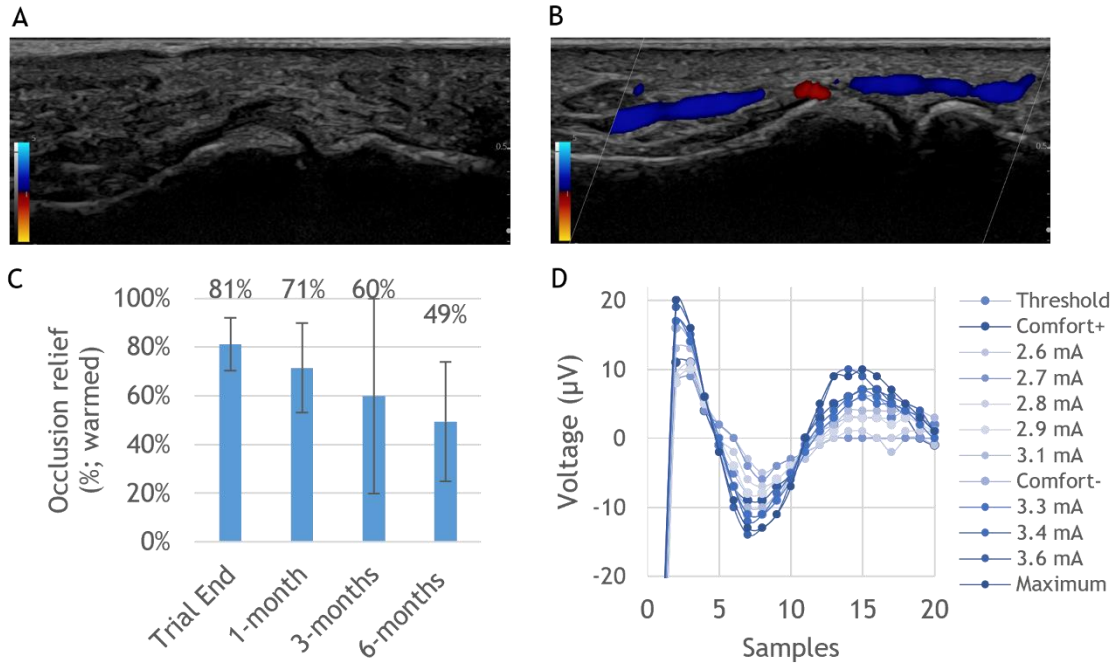
Das Raynaud-Phänomen (RP) ist ein episodischer Vasospasmus der peripheren Arterien[1]. Es gibt nur wenige Berichte, meist Fallserien, über den Nutzen der Rückenmarkstimulation (SCS) zur Behandlung des RP[2-19]. Bis dato fehlen objektive Untersuchungen für eine SCS-induzierte Modulation des sympathischen Systems (z. B. Vasodilatation) bei dieser Erkrankung. Wir stellen die Hypothese auf, dass evozierte Summenaktionspotenziale (ECAP), die über einen geschlossenen Regelkreis gesteuert werden, Schmerzen lindern und die Schwere und Häufigkeit von Raynaud-Attacken verringern können. Außerdem hypothetisieren wir, dass die retrograden Effekte der ECAP-gesteuerten Closed-Loop-SCS die periphere Durchblutung verbessern kann. Hier werden die Ergebnisse der Auswirkungen auf die periphere Durchblutung sowie subjektive Veränderungen der der Raynaud Symptome vorgestellt.

Methoden:

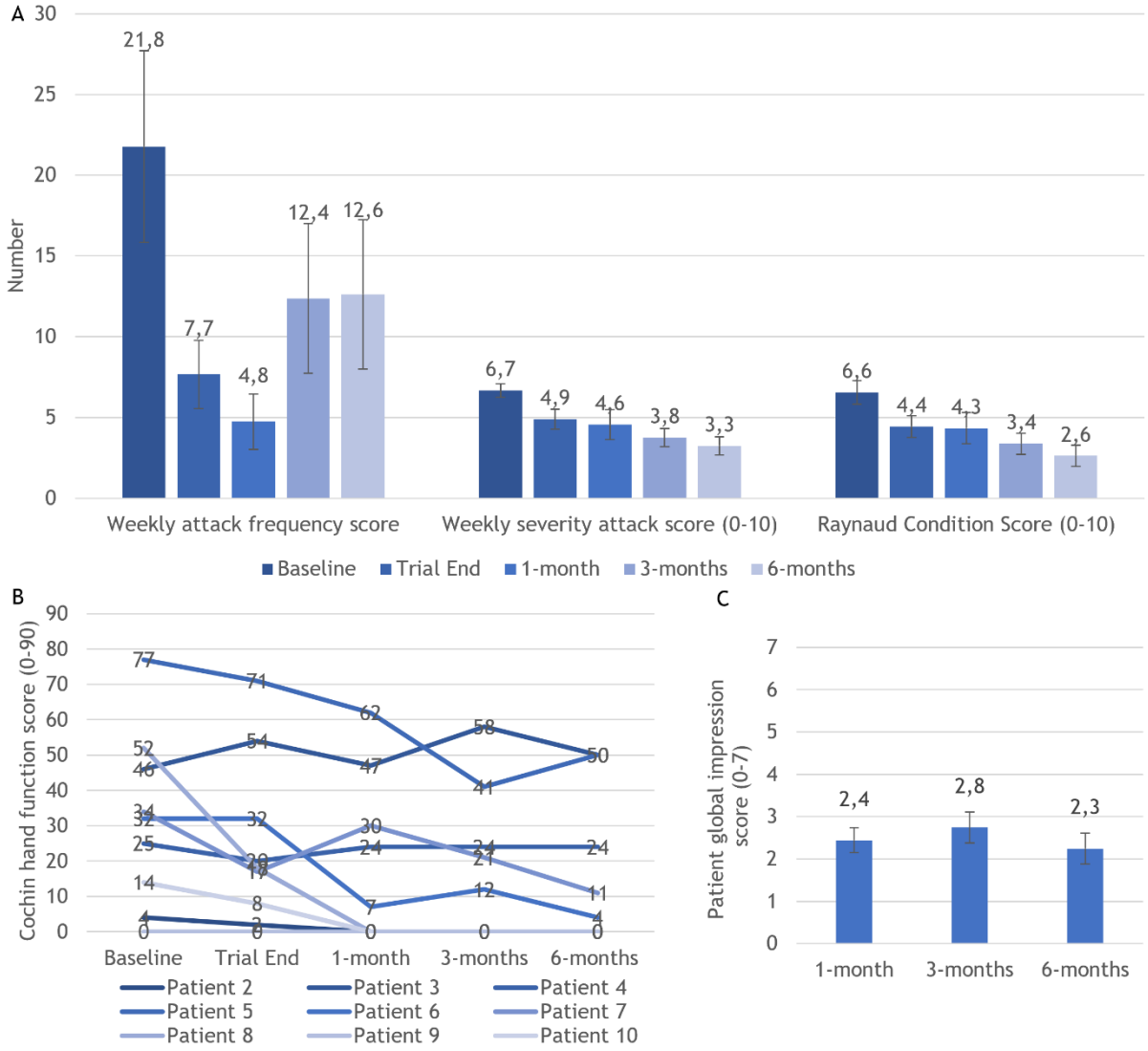
Dies ist eine prospektive, monozentrische Pilotstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit der ECAP-gesteuerten Closed-Loop-SCS bei der Behandlung des RP. Die Patientenergebnisse wie Raynaud-Schweregrad/Zustandsscore, Cochin-Hand-Funktionsskala, SHAQ-RP-VAS, EQ-5D-5L, PGIC, Stimulationsparameter, objektive periphere Durchblutungsmessungen und neurophysiologische Messungen wurden zu Studienbeginn, am Ende der Trial-Phase, nach 1-Monat, 3-Monaten und 6-Monaten erhoben.

Ergebnisse:

Abb.1A zeigt eine verschlossene distale Digitalarterie aufgrund bei RP, während Abb.1B denselben Schnitt nach 3-monatiger SCS zeigt. Die pathologischen Arterienverschlüsse gingen 6-Monate nach der Implantation um 49% zurück (n=8; Abb.1C). Die Aufzeichnung und Messung der ECAPs der Patienten in der Klinik ist in Abb.1D dargestellt. Die Spannung (µV) stieg mit zunehmender Stromstärke an.



Der mittlere Ausgangswert (±SEM; n=9) des Raynaud-Syndroms betrug 6,6±0,7 und sank 6-Monate nach der Implantation auf 2,6±0,7 (n=8; Abb.2A). Die Patienten erfuhren eine klinisch bedeutsame Veränderung (MCID) des Schweregrads ihrer Symptome. Der mittlere Ausgangswert (±SEM; n=9) der Cochin-Hand-Funktionsskala betrug 31,6±8,2 und sank 6-Monate nach der Implantation auf 17,4±7,7 (n=8; Abb.2B).



Schlussfolgerung:

Diese Studie zeigt zum ersten Mal, dass RP-bedingte pathologische Arterienverschlüsse und Raynaud-Symptome mit einem neuartigen ECAP-gesteuerten Closed-Loop-SCS-System behandelt werden können. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die ECAP-gesteuerte Closed-Loop-SCS die RP-Symptome lindert und den peripheren Blutfluss verbessert. Längerfristige Nachuntersuchungen und größere kontrollierte Studien sind erforderlich, um diese vorläufigen Ergebnisse der Pilotstudie zu bestätigen.

Quellenangaben:

1. Herrick, A.L. (2012). The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. Nat. Rev. Rheumatol. *8*, 469–479. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.96.
2. Barba, A., Escribano, J., and García-Alfageme, A. (1992). The treatment of vasospastic disease by chronic spinal cord stimulation. A case report. Angiologia *44*, 136–138.

3. Benyamin, R., Kramer, J., and Vallejo, R. (2007). A Case of Spinal Cord Stimulation in Raynaud's Phenomenon: Can Subthreshold Sensory Stimulation Have an Effect? Pain Physician, 6.
4. Chapman, K.B., Kloosterman, J., Schor, J.A., Girardi, G.E., van Helmond, N., and Yousef, T.A. (2021). Objective improvements in peripheral arterial disease from dorsal root ganglion stimulation: a case series. Ann. Vasc. Surg. *74*, 519-e7.
5. Devulder, J., De Colvenaer, L., Rolly, G., Caemaert, J., Calliauw, L., and Martens, F. (1990). Spinal cord stimulation in chronic pain therapy. Clin. J. Pain *6*, 51–56.
6. ERTILAV, E., and AYDIN, O.N. (2020). Spinal cord stimulator for the treatment of ischemic pain-Burger's Disease and Raynaud's disease: A report of 2 cases and literature.
7. Francaviglia, N., Silvestro, C., Maiello, M., Bragazzi, R., and Bernucci, C. (1994). Spinal cord stimulation for the treatment of progressive systemic sclerosis and Raynaud's syndrome. Br. J. Neurosurg. *8*, 567–571.
8. Giglio, M., Preziosa, A., Rekatsina, M., Viswanath, O., Urits, I., Varrassi, G., Paladini, A., and Puntillo, F. (2021). Successful spinal cord stimulation for necrotizing Raynaud's phenomenon in COVID-19 affected patient: the nightmare comes back. Cureus *13*.
9. Issa, M.A. (2012). Cervical Spinal Cord Stimulation with 5-ColumnPaddle Lead In Raynaud's Disease. Pain Physician *4;15*, 303–309. 10.36076/ppj.2012/15/303.
10. Ito, H., Tanei, T., Sugawara, K., Sando, Y., and Hori, N. (2022). Spinal cord stimulation for the treatment of pain and toe ulceration associated with systemic sclerosis: a case report. FUKUSHIMA J. Med. Sci. *68*, 37–41. 10.5387/fms.2021-33.
11. Münster, T., Tiebel, N., Seyer, H., and Maihöfner, C. (2012). Modulation of Somatosensory Profiles by Spinal Cord Stimulation in Primary Raynaud's Syndrome: SCS Influences QST in Primary Raynaud's Syndrome. Pain Pract. *12*, 469–475. 10.1111/j.1533-2500.2012.00531.x.
12. Neuhauser, B., Perkmann, R., Klinger, P.J., Giacomuzzi, S., Kofler, A., and Fraedrich, G. (2001). Clinical and Objective Data of Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Severe Raynaud's Phenomenon. EJVES Extra *1*, 3–4. 10.1053/ejvx.2000.0002.
13. Niclauss, L., Roumy, A., and Gersbach, P. (2013). Spinal Cord Stimulation in Thromboangiitis Obliterans and Secondary Raynaud's-Syndrome. EJVES Extra *26*, e9–e11. 10.1016/j.ejvsextra.2013.03.007.
14. Provenzano, D.A., Nicholson, L., Jarzabek, G., Lutton, E., Catalane, D.B., and Mackin, E. (2011). Spinal Cord Stimulation Utilization to Treat the Microcirculatory Vascular Insufficiency and Ulcers Associated with Scleroderma: A Case Report and Review of the Literature. Pain Med. *12*, 1331–1335. 10.1111/j.1526-4637.2011.01214.x.
15. Robaina, F.J., Dominguez, M., Díaz, M., Rodriguez, J.L., and de Vera, J.A. (1989). Spinal cord stimulation for relief of chronic pain in vasospastic disorders of the upper limbs. Neurosurgery *24*, 63–67.
16. Sciacca, V., Petrakis, I., and Borzomati, V. (1998). Spinal cord stimulation in vibration white finger. VASA Z. Gefasskrankheiten *27*, 247–249.
17. Sibell, D.M., and Stacey, B.R. (2005). Successful Use of Spinal Cord Stimulation in the Treatment of Severe Raynaud's Disease of the Hands. CASE Rep. *102*, 5.
18. Ting, J.C., Fukshansky, M., and Burton, A.W. (2007). Treatment of Refractory Ischemic Pain from Chemotherapy-Induced Raynaud?s Syndrome With Spinal Cord Stimulation. Pain Pract. *7*, 143–146. 10.1111/j.1533-2500.2007.00122.x.
19. Wolter, T., and Kieselbach, K. (2011). Spinal Cord Stimulation for Raynaud's Syndrome: Long-Term Alleviation of Bilateral Pain With a Single Cervical Lead: SPINAL CORD STIMULATION FOR RAYNAUD'S SYNDROME. Neuromodulation Technol. Neural Interface *14*, 229–234. 10.1111/j.1525-1403.2011.00332.x.

Offenlegungserklärung:

Finanzielle Unterstützung erfolgt durch die Firma Saluda Medical.

VK.29

Makro- und mikrovaskuläre Beteiligung bei systemischer Sklerose: Daten zu klinischen Prädiktoren und neuen vaskulären Markern.

Konstantinos Triantafyllias[1 2], Anna Raetsch[2], Andreas Schwarting[1 2]

[1]Rheumazentrum, Rheinland-Pfalz, Rheumatologie, Bad Kreuznach, Deutschland
[2]Johannes Gutenberg University Medical Center , Rheumatologie, Mainz, Deutschland

---

Einleitung:
Studien zur vaskulären Beteiligung im Rahmen der systemischen Sklerose (SSc) konzentrieren sich überwiegend auf mikroangiopathische Manifestationen, obwohl eine Makroangiopathie mit hohem kardiovaskulärem (CV) und zerebrovaskulärem (CVB) Risiko ebenso bekannt ist (1,2). Die Messung der aortalen Steifigkeit und die Carotissonographie sind gut etablierte Marker der Makroangiopathie und des CV-/CVB-Risikos, ihre Anwendung verbessert nachweislich die Risikostratifizierung in der Allgemeinbevölkerung (3). Die retinale Gefäßanalyse (RVA) ist darüber hinaus ein neuartiger Marker, der eine frühzeitige CV-Risikoerkennung verspricht (4).
Ziel dieser dreizentrischen, prospektiven Studie war es diese Surrogatmarker bei PatientInnen mit SSc zu evaluieren und deren Zusammenhänge mit SSc-Parametern und PatientInnen-assoziierten Charakteristika zu untersuchen.

Methoden:

Carotis-femoralis-Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV; Goldstandard-Messmethode der Aortensteifigkeit), wurde bei PatientInnen mit SSc und gesunden Kontrollen untersucht. Bei Untergruppen wurde per Carotissonographie die Intima-Media-Dicke (cIMT), die Resistenz (RI)-/Pulsatilitätsindices (PI) und das Vorhandensein von Plaques in der A. carotis communis (ACC) evaluiert. Die RVA erfolgte zur Erfassung der arteriovenösen Ratio (AVR) sowie der zentralretinalvenösen/-arteriellen Äquivalente (CRVE, CRAE) im Fundus. Statistisch wurden Gruppenunterschiede und Assoziationen der CV/CVB-Surrogatparameter mit CV-Risikofaktoren bewertet.

Ergebnisse:

150 SSc-PatientInnen (*84*%♀, *56,5* Jahre im Median) und *80* KontrollprobandInnen (*86,3*%♀, *50,5* Jahre) wurden eingeschlossen (*Tabelle 1*). Die cfPWV-Werte waren in der Patientengruppe signifikant höher als bei den Kontrollen [*8* m/s (*6,86–9,44*, IQR) vs. *6,85*m/s (*5,93–7,7*, IQR); *p<0,001*], auch nach Adjustierung für Störfaktoren (p_{adj}*<0,001*). Die cIMT [*0,9* mm (*0,65–1*, IQR) vs. *0,83* mm (*0,65–0,89*); *p=0,001*] und ACC-RI [*0,76* (*0,7–0,81*, IQR) vs. *0,72* (*0,68–0,76*, IQR); *p=0,02*] waren in der Patientengruppe ebenso signifikant höher. Interessanterweise zeigten sich signifikant höhere cfPWV-Werte bei PatientInnen mit PAH (*p=0,029*).

Der zentrale retinale Venendurchmesser korrelierte mit dem CRP (*rho=0,536*; *p=0,039*). Pathologische RVA-Werte (*rho=0,461; p=0,036*), sowie das retinale Arteriolen-Venolen-Verhältnis (*rho=0,489*; *p=0,021*) korrelierten mit myositischer Beteiligung im Rahmen der SSc.

Schlussfolgerung:

Dies ist eine der größten CV-Surrogatmarkerstudien im Bereich SSc und die Erste, die die Augenhintergrundgefäße in den Fokus setzt. Hierbei zeigten wir, dass SSc-PatientInnen eine höhere Aortensteifigkeit und eine ausgeprägtere Carotis-Atherosklerose im Vergleich zu Gesunden zeigen und dass cfPWV ein nützliches Werkzeug zum PAH-Screening sein könnte. Darüber hinaus scheinen retinale Gefäßauffälligkeiten häufiger im Rahmen von hoher entzündlicher Aktivität und myositischer Beteiligung vorzukommen. Die Patienten- und Zentrenrekrutierung wird fortgeführt.

Tabelle 1. Deskriptive Charakteristika der Patienten und Kontrollgruppe.

	SSc-Patienten (n=150)	**Kontrollen (n=80)**	**p-Wert**
Geschlecht (weiblich)	84%	86,3%	0,001*
Alter (Jahre)	56,5 (IQR 50-65,25)	50,5 (IQR 35,23-57,75)	0,001*
Raucher (ja)	19%	17,5 %	0,801
Hypertonus (ja)	57%	18,8 %	0,001*
MAP (mmHG)	93 (IQR 83-98,25)	91,5 (IQR 84-101,6)	0,664
Hyperlipidämie (ja)	60 %	16,3 %	0,001*
Cholesterin (mg/dl)	198(IQR 170-221)	208,2 (IQR 178-239)	0,041**
BMI (kg/m^2)	26,32 (IQR 22,83-28,93)	23,9 (IQR21,3-27,2)	0,018**
cfPWV (m/s)	8,26 (IQR 6,86-9,44)	6,85 (IQR 5,93-7,7)	0,001*
cIMT (mm)	0,93 (IQR 0,83-1,1)	0,83 (IQR 0,65-0,89)	0,001*
ACC PI max	1,7 (IQR 1,43-2,09)	1,56 (IQR 1,28-1,81)	0,08
ACC RI max	0,76 (IQR 0,7-0,81)	0,72 (IQR 0,68-0,76)	0,02**
AVR	0,85 (IQR 0,8-0,89)	0,85 (IQR 0,82-0,87)	0,937
CRAE	206 (IQR 181-219,25	207,5 (IQR 197,5-221,5	0,39
CRVE	245,5 (IQR 215,25-255)	246 (IQR 230,25-262,75)	0,266

ACC: Art. Carotis Communis; **RI:** Resistenzindex; **PI:** Pulsatilitätsindex; **IMT:** Intima-Media-Thickness

AVR: Arterio-venöse Ratio **CRAE**: Central retinal arterial equivalent **CRVE**: Central retinal venous equivalent, **Pathologisches AVR**: <0,78

* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$

Quellenangaben:

1. Cen X, et al. Medicine 2020;99(47):e23009.
2. Di Battista et al. Mod Rheumatol 2022;32(3):584-8.
3. Vlachopoulos C, et al. Athrosclerosis 2015; 241:507e532
4. Braun G, et al. Microvascular Research 2018; 120:36-40

VK.30

Fatigue bei Patient:innen mit SLE - Alles „nur“ eine Frage der Kommunikation?

Christina Düsing[1], Jutta Richter[1], Corinna Elling-Audersch[2], Dorothea Fell[2], Margret Schmid-Toll[2], Oliver Sander[1], Johanna Mucke[1], Isabell Haase[1], Rebecca Fischer-Betz[1], Hasan Acar[1], Tim Filla[1], Matthias Schneider[1], Gamal Chehab[1]

[1]Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Rheumatologie, Hiller-Forschungszentrum, Düsseldorf, Deutschland
[2]Deutsche Rheuma-Liga e.V., Bundesverband, Bonn, Deutschland

---

Einleitung:

Fatigue stellt sowohl für Patient:innen mit systemischen Lupus erythematodes als auch für ihre behandelnden Ärzt:innen eine Herausforderung dar. Aufgrund fehlender Therapieoptionen wird Fatigue im klinischen Alltag kaum thematisiert. Mit der Entwicklung unserer Fatigue-Checkliste steht erstmalig ein Fatigue-Kommunikationssystem zur Verfügung, das eine standardisierte Abfrage möglicher Ursachen und passende Angebote zur Optimierung von Fatigue kombiniert. In dieser Analyse stellen wir die Ergebnisse 3, 6 und 12 Monate nach Einsatz der Checkliste vor.

Methoden:

Wir rekrutierten n=110 SLE-Patient:innen mit Fatigue aus unserer Ambulanz. Fatigue wurde mit der FSS (Fatigue Severity Scale) gemessen. Unsere Checkliste fragt Anzeichen für Depressivität und Angststörungen (PHQ-4 Fragebogen; Patient Health Questionnaire), den BMI (Body Mass Index), körperliche Aktivität, eine Anämie, eine Hypothyreose und einen Vitamin-D-Mangel ab. Für jede zutreffende Ursache sind mögliche Maßnahmen zur eigenständigen Auswahl durch die behandelnden Ärzt:innen aufgelistet, wie z. B. Substitutionstherapien (Vitamin D, Vitamin B12, Eisen, Folsäure) sowie Programme für körperliche Aktivität und psychosomatische Beratungen, die mit den Patient:innen vereinbart werden konnten. Wir haben unser Kollektiv nach 3 (T1), 6 (T2) und 12 Monaten (T3) erneut untersucht.

Ergebnisse:

Die klinischen Charakteristika der Patient:innen zu Studienbeginn fasst Tabelle 1 zusammen.

		Referenzbereich	**Interventionen[1]**
Alter (Jahre) **MW (SD)**	49,0 (12,34)		
Weibliches Geschlecht **n (%)**	99,0 (90,0)		
BMI (kg/m^2) **MW (SD)**	25,9 (5,55)		
Krankheitsdauer (Jahre) **MW (SD)**	19,1 (10,05)		
TSH (µIU/ml) **MW (SD)**	1,5 (1,05)	0,27-4,20	N = 22 L-Thyroxin Substitution
25-OH-Vitamin D (ng/ml) **MW (SD)**	39,5 (15,35)	30-70	N = 97 Vitamin D Substitution
Hämoglobin (g/dl) **MW (SD)**	12,9 (1,6) Frauen 13,2 (2,2) Männer	11,9-14,6 Frauen 13,5-16,9 Männer	N = 22 Eisensubstitution N = 21 Vitamin B 12 Substitution N = 9 Folsäure Substitution
Körperliche Aktivität **n (%)**			
>4h/Woche	6,0 (5,5)		n = 10 Sportprogramm n = 103 Eigener Sport n = 35 Aktiv-Hoch-R n = 3 Reha-Sport
2-4h/Woche	18,0 (16,4)		
1-2h/Woche	16,0 (14,5)		
<1h/Woche	28,0 (25,5)		
Keine körperliche Aktivität	42,0 (38,2)		
Depression (PHQ4 score) **MW (SD)**	2,3 (1,63) n = 41 >2 Punkte	0 – 6 Punkte	n = 17 Psychosomatische Erstgespräche
Angststörung (PHQ4 score) **MW (SD)**	2,0 (1,71) n = 35 >2 Punkte	0 – 6 Punkte	
Funktionalität im Alltag (HAQ score) **MW (SD)**	0,8 (0,49)		
Soziale Teilhabe (IMET score) **MW (SD)**	8,7 (38,2)		
Fatigue (FSS score) **MW (SD)**	5,3 (1,35)	1-7 Punkte	

Tabelle 1: BMI=Body mass index, TSH=thyreoideastimulierendes Hormon, PHQ4=Patientenfragebogen zur Gesundheit (Cut-off 2 Punkte), HAQ=Fragebogen zur Beurteilung der Gesundheit, IMET=Index zur Messung von Einschränkungen der sozialen Teilhabe (höhere Punktzahlen deuten auf mehr Einschränkungen der sozialen Teilhabe hin), FSS=Fatigue Severity Scale (≥4 Punkte entsprechen schwerer Müdigkeit)

[1]Die Auswahl mehrerer Interventionen war möglich.

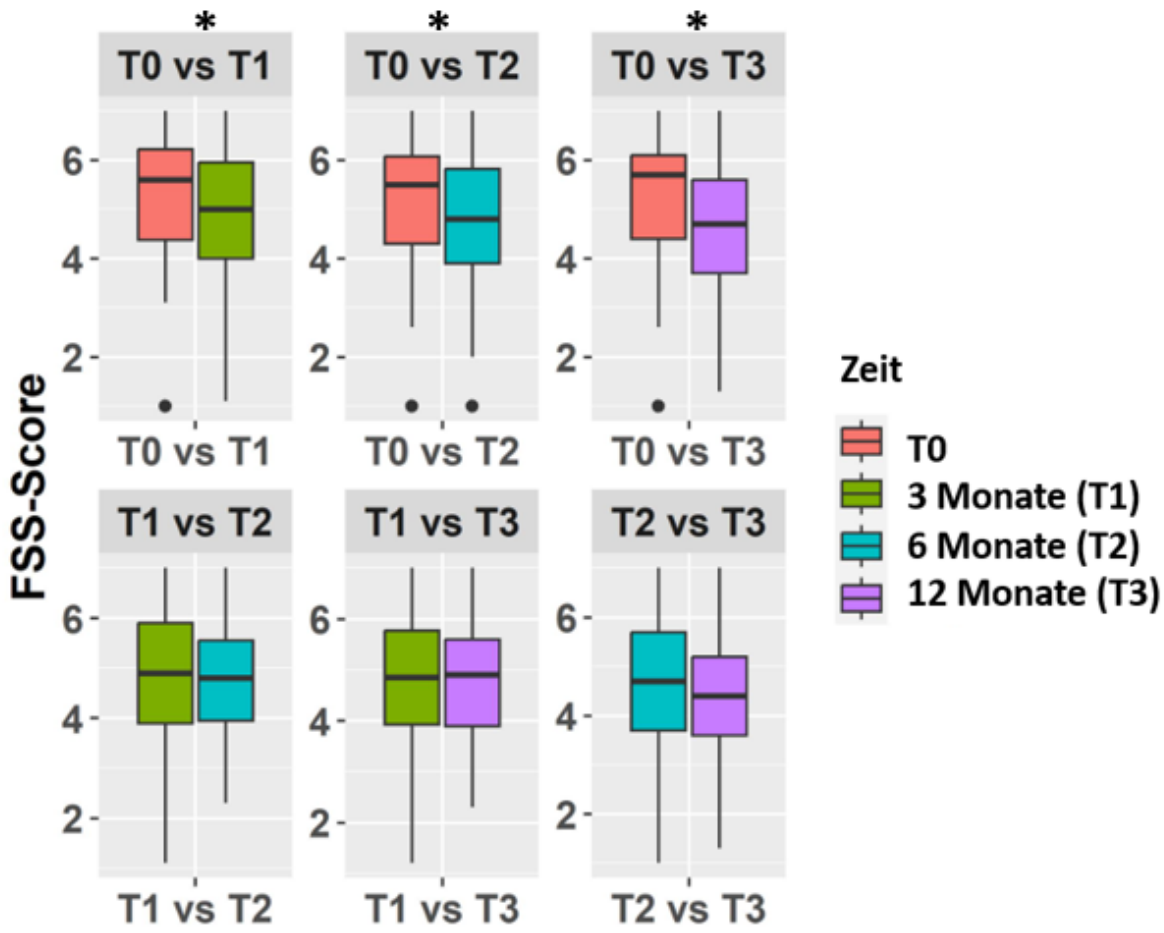


Abbildung 1: Vergleich der FSS-Ergebnisse von T0 zu T1-T3. *p<0,05

Im zeitlichen Verlauf zeigt sich ein statistisch signifikanter Rückgang der Fatigue, der auch 12 Monate nach Studieneinschluss anhaltend ist (p<0,05) (s. Abb. 1). Dabei nimmt die Reduktion im FSS-Score von T1 bis T3 kontinuierlich zu (vgl. 0,36 Punkte zu T1 vs. 0, 85 zu T3).

In einer Subgruppenanalyse wurde deutlich, dass dies ein Gruppeneffekt unabhängig von den identifizierten Ursachen für Fatigue ist.

Schlussfolgerung:

Der Einsatz unseres Fatigue-Kommunikationssystems hatte einen messbaren positiven Effekt auf Fatigue im klinischen Alltag unserer Patient:innen. Die Verbesserungen der Fatigue sind eingetreten, obwohl das Sportprogramm pandemie-bedingt vorübergehend nicht zur Verfügung stand und die Interventionen später als geplant beginnen konnten. Die Mechanismen dieses Effekts werden weiter untersucht.

Offenlegungserklärung:

Diese Studie wurde von der Deutschen Rheuma-Liga finanziert. Es liegen keine Interessenskonflikte vor.

VK.31

Diagnostik der Riesenzellarteriitis mit Beteiligung der Temporalarterie: Ultraschall oder Biopsie?

Marvin-Hendrik Röchter[1], Sophie Thiesbrummel[2], Hannah Marchi[2], Christiane Fuchs[2 3], Martin Rudwaleit[1]

[1]Klinikum Bielefeld Rosenhöhe, Universitätsklinik für Innere Medizin und Rheumatologie, Bielefeld, Deutschland
[2]Universität Bielefeld, Faculty of Business Administration and Economics, Bielefeld, Deutschland
[3]Helmholtz Munich, Institute of Computational Biology, Oberschleißheim, Deutschland

---

Einleitung:

Das Ziel dieser Studie besteht darin, Veränderungen im diagnostischen Gebrauch von farbkodiertem Ultraschall (CDUS) gemäß der EULAR-Empfehlungen von 2018 (1) im Vergleich zur Biopsie der Temporalarterie (TAB) bei Diagnosestellung einer RZA mit Befall der Temporalarterie über einen Zeitraum von 7,7 Jahren zu untersuchen.

Methoden:

Wir analysierten retrospektiv Patienten, die zwischen Oktober 2014 und Juni 2022 in unserer Klinik die Diagnose RZA (ICD-10 codes M.31.4, M31.5, M31.6) erhielten oder einer TAB-Prozedur (OPS 1-587.0 or 1-587.x) zugeführt worden waren. Wir verglichen den Einsatz von CDUS und TAB bei der RZA-Diagnosestellung in den Zeitabschnitten 2014 bis 2016 (P1), 2017-2019 (P2) sowie 2020-2022 (P3). Im Jahr 2016 erfolgte ein Wechsel des Sonographie-Gerätes. Die CDUS-Untersuchungen wurden von verschiedene Rheumatologen durchgeführt.

Ergebnisse:

Von insgesamt 158 initial erfassten Patienten verblieben nach Daten-Bereinigung 110 Patienten mit Erstdiagnose einer RZA und Beteiligung der A. temporalis. Unter diesen Patienten (Erstdiagnose RZA und/oder erfolgte TAB) betrug das Durchschnittsalter 76,2 Jahre (Range 55 bis 91 Jahre), 65,5% waren weiblich. Mit Ausnahme eines Patienten erhielten sämtliche Patienten eine CDUS-Untersuchung (n=109; 99,1%). Über den gesamten Studien-Zeitraum stieg der Anteil positiver CDUS-Untersuchungen von 45,8% in P1 auf 80,6% in P3. Der Anteil durchgeführter TAB-Untersuchungen sank in diesem Zeitraum von 88% in P1 auf 71,4% in P2 und 16,7% in P3 (Abb.1).

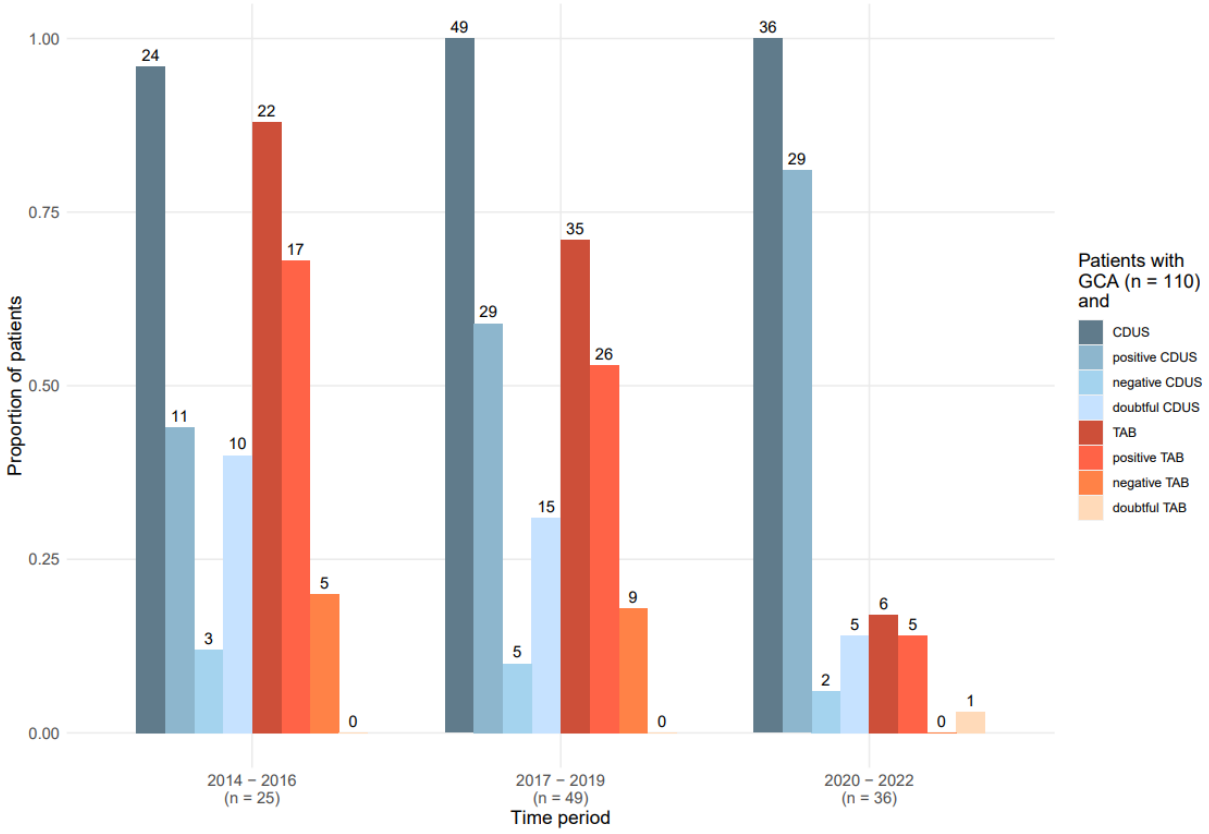


Abbildung 3

In Studienabschnitt P3 generierten 80,6% der RZA-Patienten (29/36) einen positiven CDUS-Befund und erhielten die Diagnose einer RZA ohne TAB. Nur 6 der insgesamt 36 RZA-Patienten (16,7%; n=5 mit fraglichem CDUS, n=1 CDUS negativ) erhielten eine TAB, die in 5 Fällen positiv war. Der Anteil der Patienten, die eine RZA-Diagnose nach positiver CDUS und ohne TAB erhielten, stieg signifikant an, sowohl zwischen P3 und P1 ($p<0,001$) als auch zwischen P3 und P2 ($p<0,001$), nicht jedoch zwischen P1 und P2 ($p=0,2$).

Schlussfolgerung:

Zwischen 2014 und 2022 reduzierte sich die Anzahl durchgeführter TAB-Untersuchungen signifikant; die Diagnosestellung einer RZA der Temporalarterie erfolgte nun primär auf Grundlage eines positiven CDUS (1). Eine TAB ist nur noch bei wenigen Patienten erforderlich.

Quellenangaben:

1 Dejaco et al. (2018) EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. Ann Rheum Dis 77(5):636-643

Offenlegungserklärung:

kein Interessenskonflikt

VK.32

Untersuchungen zur Prävalenz des primären Sjögren-Syndroms bei vaginaler Trockenheit in der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung.

Nadine Zehrfeld[1], Sabrina Benz[2], Tabea Seeliger[3], Alexandra Dopfer-Jablonka[1], Thomas Skripuletz[3], Torsten Witte[1], Rüdiger Klapdor[4], Diana Ernst[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Rheumatologie & Immunologie, Hannover, Deutschland
[2]Universität Mannheim, Fakultät der Sozialwissenschaften, Mannheim, Deutschland
[3]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland
[4]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Frauenheilkunde & Geburtshilfe, Hannover, Deutschland

---

Einleitung:

Das primäre Sjögren Syndrom (pSS) gehört zu den Kollagenosen und ist durch eine Sicca-Symptomatik in Folge der lymphozytären Infiltration der Speichel- & Tränendrüsen gekennzeichnet.[(1,2,3)] Etwa die Hälfte der PatientInnen hat zudem extraglanduläre Manifestationen. Bei 40 bis 60 % der pSS-Patientinnen liegt eine vaginale Trockenheit vor. Es gibt bislang jedoch keine Daten, wie häufig Patientinnen mit vaginaler Trockenheit an pSS erkrankt sind. Ziel unserer Studie ist daher die Ermittlung der Prävalenz des primären Sjögren-Syndroms bei vaginaler Trockenheit. Im zweiten Schritt werden klinische Unterschiede zwischen Patientinnen mit vaginaler Trockenheit mit und ohne pSS analysiert.

Methoden:

Ab Februar 2023 werden mindestens 10.000 Frauen zwischen 18-50 Jahren in kooperierenden gynäkologischen Praxen mittels Vaginal Health Index (VHI) auf Anzeichen für vaginale Trockenheit gescreent. Bei Auffälligkeiten erfolgt die Weiterleitung in die Rheumatologie der Medizinischen Hochschule Hannover oder kooperierenden rheumatologische Fachpraxen.
Nach ausführlicher Aufklärung erfolgt ein Saxon- & Schirmer-Test, eine Blutabnahme zur rheumatologisch-labormedizinischen Basisdiagnostik, eine Speicheldrüsen-Sonographie (OMERACT Score) und die Anamnese-Erhebung mittels standardisierter Fragebögen, inklusive des Female sexual function index (FSFI). Bei gegebener Indikation erfolgt eine Lippenspeicheldrüsenbiopsie.
Primärer Endpunkt dieser prospektiven multizentrisch-explorativen Studie ist die Anzahl an Diagnosestellungen eines pSS. Sekundäre Endpunkte werden die Analyse der Fragebögen, Aktivitätsscores (ESSDAI &ESSPRI), sowie des VHI und FSFI darstellen.

Ergebnisse:

Zum aktuellen Zeitpunkt sind ca. 300 Patientinnen gescreent. Von diesen wurden 8 in die Rheumatologie weitergeleitet. Bei einer Prävalenz des pSS von 1:100 bis 1:500 sind in der Screening-Kohorte 20 bis 100 Frauen mit pSS zu erwarten, von denen 40 bis 60% vaginale Sicca-Symptomatik zeigen. Es werden daher insgesamt 10 bis 50 Erstdiagnosen eines pSS erwartet. Ausführlichere Daten und Zwischenauswertungen werden zum DGRH-Kongress 2023 vorliegen.

Schlussfolgerung:

Augenärzte und Zahnärzte sind bereits für das primäre Sjögren-Syndrom sensibilisiert.[2,3] Sollte die Prävalenz des primären Sjögren-Syndroms bei vaginaler Sicca-Symptomatik tatsächlich ca. 0,1 bis 0,5 % betragen, so muss darüber diskutiert werden, auch GynäkologInnen für pSS zu sensibilisieren. Ferner könnte die Identifizierung klinischer Unterschiede zwischen Patientinnen mit vaginaler Trockenheit mit und ohne pSS den GynäkologInnen helfen, künftig besser zu differenzieren, bei welchen Patientinnen eine rheumatologische Abklärung erfolgen sollte.

Quellenangaben:

1 Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):9-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27789466.
2 Bjordal O, Norheim KB, Rødahl E, Jonsson R, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome and the eye. Surv Ophthalmol. 2020 Mar-Apr;65(2):119-132. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.10.004. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31634487.
3 Kamiński B. Laryngological manifestations of Sjögren's syndrome. Reumatologia. 2019;57(1):37-44. doi: 10.5114/reum.2019.83237. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30858629; PMCID: PMC6409826.

VK.33

Evaluation der 2022 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die Großgefäßvasculitis in einer Zentrumskohorte

Raoul Bergner[1], Julian Friedrich[1], Patricia Schulz[2]

[1]Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH, Medizinische Klinik A , Ludwigshafen, Deutschland
[2]Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH, Zentrum für diagnostische und interventionelle Radiologie, Ludwigshafen, Deutschland

---

Einleitung:

2022 wurden neue Klassifikationskriterien der ACR/EULAR für die Großgefäßvasculitis (GCA) veröffentlicht [1]. Während frühere Klassifikationskriterien aus dem Jahr 1990 [2] auf klinischen und histologischen Befunden basierten, wurden bei den aktualisierten Klassifikationskriterien verschiedene Bildgebungsverfahren aufgenommen.
Wir untersuchten und verglichen die Sensitivität und Spezifität der alten (1990CC) und neuen (2022CC) Klassifikationskriterien anhand einer Patientenkohorte aus einer rheumatologischen Schwerpunktabteilung.

Methoden:

Wir analysierten retrospektiv die Daten von 210 Patienten (33% Männer, medianes Alter 68 Jahre). Ausgewertet wurde Daten von Patienten aus den Jahren 2018 bis 2022, die unter dem Verdacht einer Großgefäßvasculitis entweder einem Vasculitis-Ultraschall, einem Gefäß-MRT oder einem PET-CT unterzogen wurden. Als Goldstandard wurde die finale klinische Diagnose durch den behandelnden Arzt gewertet.

Ergebnisse:

Von 210 Patienten hatten 94 die finale Diagnose einer GCA. Von diesen 94 Patienten erfüllten 54 die 1990CC und 90, die 2022CC. Von den 116 Patienten ohne GCA erfüllten 110 auch nicht die 1990CC und 112 die 2022CC (Tab.1).
Die Sensitivität und Spezifität der 1990CC lag bei 0,57 und 0,96, für die 2022CC bei 0,96 und 0,97. Die korrekte Übereinstimmung von klinischer Diagnose und Klassifikationskriterien lag für die 1990CC bei 0,78 und für die 2022CC bei 0,96.
21 GCA-Patienten hatten keinerlei Kopfsymptomatik (Kauschmerz, Kopfschmerz, verhärtete Temporalgefäße o.ä.). 18 dieser Patienten wurden durch die 2022CC korrekt klassifiziert. Dem gegenüber wurde keiner dieser Patienten mit den 1990CC korrekt erfasst.

Bei 81 der 94 GCA-Patienten konnte sonographisch ein typischer Gefäßhalo und bei 76 GCA- Patienten ein typischer MRT-Befund nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung:

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Integration von bildgebenden Untersuchungen wie Ultraschall, MRT und PET-CT die Sensitivität der 2022CC verglichen mit den 1990CC deutlich verbessert bei weitgehend identischer Spezifität von > 0,95. Dies erklärt sich dadurch, dass die 1990CC vor allem für die Arteriitis temporalis entwickelt wurden. Bei fehlender cranialer Klinik konnte die Diagnose dann letztendlich nur durch eine positive Temporalisbiopsie gestellt werden.

Quellenangaben:

1. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum 1990;33:1122–1128.
2. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. Ann Rheum Dis. 2022;81(12):1647-1653

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenkonflikte

Tabelle 1 Sensitivität und Spezifität der 1990CC und 2022CC verglichen mit der finalen klinischen Diagnose einer GCA.

		Klinische Diagnose positiv	Klinische Diagnose negativ	Sensitivität	Spezifität	Korrelation – korrekte Klassifikation
	n=	94	116			
1990 ACR - Kriterien positiv	59	54	5	0.57	0.96	0.78
1990 ACR - Kriterien negativ	151	40	111			
2022 EULAR/ACR- Kriterien positiv	94	90	4	0.96	0.97	0.96
2022 EULAR/ACR- Kriterien negativ	115	4	112			
		ACR 1990 positiv	ACR 1990 negativ			
		59	151			
2022 EULAR/ACR-Kriterien positiv	94	56	38			
2022 EULAR/ACR-Kriterien negativ	116	3	113			

VK.34

Die Organbeteiligung bei primärem Sjögren-Syndrom ist mit atherosklerotischer Plaquebildung & erhöhter Intima-Media Dicke der A.carotis assoziiert.

Nadine Zehrfeld[1], Sabrina Benz[2], Sonja Beider[1], Alexandra Dopfer-Jablonka[1], Kramer Emelie[1], Torsten Witte[1], Thomas Skripuletz[3], Tabea Seeliger[3], Anselm Artur Derda[4 5], Kristina Sonnenschein[4], Diana Ernst[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie & Immunologie, Hannover, Deutschland
[2]Universität Mannheim, Fakultät für Sozialwissenschaften, Mannheim, Deutschland
[3]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland
[4]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie & Angiologie, Hannover, Deutschland
[5]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Hannover, Deutschland

---

Einleitung:

PatientInnen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (CVR). Die meisten Daten existieren diesbezüglich zur rheumatoiden Arthritis und SLE. [(1)] Für das primäre Sjögren Syndrom (pSS) gibt es wenige Untersuchungen, welche ebenfalls ein erhöhtes CVR für diese PatientInnen nahelegen.[(2,3)] Ziel der Studie war es, die Prävalenz subklinischer Atherosklerose bei PatientInnen mit pSS zu ermitteln und jene Subgruppen mit besonders erhöhtem Risiko zu identifizieren.

Methoden:

Von 08/2021-03/2022 wurden pSS-PatientInnen der rheumatologischen Ambulanz der Medizinischen Hochschule Hannover nach Einwilligung konsekutiv eingeschlossen. Dazu wurden alters- und geschlechtsgematchte Kontrollen rekrutiert. Die Datenerhebung erfolgte mittels eines standardisierten Fragebogens, welcher kardiovaskuläre Risikofaktoren, Krankheitsaktivität und Komorbiditäten umfasste.
Klinische Untersuchungen beinhalteten Carotis-Doppler-Sonographie mit Bestimmung des Plaque-Ausmaßes, sowie der Intima-Media-Dicke (cIMT) und einer Blutentnahme. Die Auswertung erfolgte mittels hierarchischer sowie generalisierter linearer Modelle in R-Studio.

Ergebnisse:

Die pSS-Kohorte umfasste 199 PatientInnen mit medianem Alter von 58,9 Jahren[50,5-65,2] davon 38 männlichen pSS-Patienten(19,1%). Von allen PatientInnen zeigten 115(57,8%) verschiedene

Organbeteiligungen: pulmonal(n=29), periphernervös(n=73), zentralnervös(n=19), hepatisch(n=7), renal(n=5) sowie kutan-vaskulitisch(n=7).
Die pSS-Kohorte wies im Vergleich zu gematchten Kontrollen(n= 100) eine signifikant dickere Intima-Media auf (p<0,001). Außerdem wurden Plaques in der pSS-Kohorte ebenfalls häufiger gefunden (p=0,031). Die Chance für das Auftreten von Plaque war in der pSS-Kohorte 1,71fach erhöht im Vergleich zur Kontrollkohorte (OR).
Eine Organbeteiligung innerhalb der pSS-Kohorte war mit einer dickeren Intima-Media assoziiert (p=0,025). Außerdem war die Chance für das Auftreten von Plaque in der Gruppe der pSS-PatientInnen mit Organbeteiligung im Vergleich zu pSS-PatientInnen ohne Organbeteiligung um das 1,82-fache erhöht(OR). Im Vergleich zwischen pSS-PatientInnen ohne Organbeteiligungen und der Kontrollkohorte zeigte sich nur noch ein Trend hinsichtlich einer größeren cIMT bei PatientInnen mit pSS (p=0.081). Hinsichtlich des Plaque-Ausmaßes zeigte sich kein Unterschied mehr (p=0.420).

Schlussfolgerung:

PSS scheint die Entwicklung und das Fortschreiten der Atherosklerose zu beschleunigen. Dieses erhöhte Gesamtrisiko wird vor allem von der Subgruppe der PatientInnen mit Organbeteiligung getragen. Die Ergebnisse legen nahe, dass PatientInnen mit Organbeteiligung besondere Aufmerksamkeit bezüglich der Einstellung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren benötigen.
Weitere Längsschnittstudien sind erforderlich, um zu klären, ob die Untergruppe von pSS-PatientInnen mit Organbeteiligung im Besonderen oder alle pSS-PatientInnen von einem Screening mit Doppler-Ultraschall und/oder einer präventiven Medikation mit HMG-CoA-Reduktasehemmern oder Acetylsalicylsäure profitieren könnten.

Quellenangaben:

[1] Adawi M, Firas S, Blum A. Rheumatoid Arthritis and Atherosclerosis. IsrMedAssoc J.2019 Jul;21(7):460-463. PMID: 31507121.
[2] Yong WC, Sanguankeo A, Upala S. Association between primary Sjögren's syndrome, cardiovascular and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Rheumatol. 2018 May-Jun;36 Suppl 112(3):190-197. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29600936.
[3] Novella-Navarro M, Cabrera-Alarcón JL, Rosales-Alexander JL, González-Martín JJ, Carrión O, Peña PG. Primary Sjögren's syndrome as independent risk factor for subclinical atherosclerosis. Eur J Rheumatol. 2022 Jan;9(1):20-25. doi: 10.5152/eurjrheum.2021.20093. PMID: 35110133.

VK.35

Transorbitaler Ultraschall bei Riesenzellarteriitis

Peter Brossart[3], Robert Finger[1], Charlotte Behning[2], Frank G. Holz[1], Lara Clarissa Burg[3], Jan Terheyden[1], Claus-Jürgen Bauer[3], Valentin Schäfer[3], Pantelis Karakostas[3], Simon Petzinna[3]

[1]Augenklinik, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland
[2]Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland
[3]Medizinische Klinik III, Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

---

Einleitung:

Die hochauflösende Ultraschallbildgebung der Arteria temporalis und axilliaris zur Erfassung einer extrakraniellen Manifestation der Riesenzellarteriitis (RZA) hat mittlerweile die Temporalarterienbiopsie als Goldstandard in der Diagnostik der RZA ersetzt. Der transorbitale Ultraschall könnte eine Möglichkeit zur Detektion einer intrakraniellen RZA-Beteiligung der Gefäße des Augenhintergrundes und des Nervus opticus darstellen. Ziel dieser Studie war es, die diagnostische Wertigkeit transorbitalen Ultraschalles bei der RZA zu untersuchen.

Methoden:

Patienten mit neu diagnostizierter und unbehandelter RZA wurden mittels transorbitalen Ultraschalls mit einer Hockeystick-Ultraschallsonde (Ultraschallsonde: 6-24 MHz; Ultraschallgerät: GE Logig e10, Baujahr 2021) untersucht. Die B-Mode Frequenz betrug 22 MHz. Dabei wurde die Flussgeschwindigkeit der Arteria centralis retinae mittels Messung der peak systolic velocity (PS), der end diastolic velocity (ED) und des resistance index (RI) erfasst und der Durchmesser des Nervus opticus bestimmt (Abb. 1). Zudem erfolgte eine Ultraschalluntersuchung der Arteria axillaris, vertebralis, carotis communis, facialis und temporalis superficialis sowie deren Äste. Als visuelle Symptome wurden Gesichtsfeldausfall, Diplopie, Amaurosis oder verschwommenes Sehen definiert.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 54 unbehandelte Patienten mit der Erstdiagnose einer RZA prospektiv eingeschlossen. Von den Patienten wiesen 27 mindestens ein von visuellen Symptomen betroffenes Auge auf. Um wiederholte Messungen innerhalb eines Patienten zu berücksichtigen, wurden die Zusammenhänge zwischen transorbitalem Ultraschall und visuellen Symptomen mittels linearer gemischter Modelle analysiert. PS, ED und RI waren in den RZA-betroffenen Augen niedriger als in Kontrollgruppe (PS: β=-1.91; p<.029; ED: β=-0.57; p=.032, RI: β=-0.06; p=.0129). Der Durchmesser des

Nervus opticus war bei den RZA-betroffenen Augen höher (β=2.03; p=.003) (Tab. 1, Abb. 2). Unter Verwendung eines gemischten Modells mit random-effect für die Messwiederholung bei Einschluss beider Augen, wurde keine Assoziation zwischen intrakranieller und extrakranieller Gefäßbeteiligung gefunden.

Schlussfolgerung:

Unsere Studie ist die Erste, die prospektiv den diagnostischen Nutzen der transorbitalen Ultraschallbildgebung zur Beurteilung der RZA-assoziierten intrakraniellen Entzündung demonstriert hat. Die im transorbitalen Ultraschall gezeigte verminderte Flussgeschwindigkeit der Arteria centralis retinae deutet auf einen Entzündungsprozess der intrakraniellen Gefäße hin, der zu einer Beeinträchtigung des Blutflusses zum Nervus opticus führt. Der reduzierte Blutfluss mit verringertem PS, ED und RI scheint zur Gewebereaktion mit erhöhtem Durchmesser des Nervus opticus und anteriorer ischämischer Optikusneuropathie beizutragen. Dabei scheinen intrakranielle und extrakranielle Gefäßentzündungen unabhängig voneinander aufzutreten.

Offenlegungserklärung:

Keine Offenlegung erforderlich

Tabellen:

	RZA-betroffene Augen (n=62)	Kontroll-gruppe (n=76)	Estimate [β]	95% KI low [β]	95% KI high [β]	p-Wert [β]
Peak systolic velocity, Mittelwert (SD); cm/s	10.16 (± 4.08)	11.78 (± 2.45)	-1.91	-3.63	-0.20	.029
End diastolic velocity, Mittelwert (SD); cm/s	3.18 (± 1.27)	3.59 (± 1.03)	-0.57	-1.08	-0.05	.032
Resistance index, Mittelwert (SD)	0.64 (± 0.17)	0.69 (± 0.09)	-0.06	-0.13	-0.02	.129
Durchmesser Nervus opticus, Mittelwert (SD); mm	4.93 (± 1.14)	4.15 (± 0.82)	2.03	0.28	1.30	.003

Tabelle 1: Flussgeschwindigkeiten der Arteria centralis retinae und Durchmesser des Nervus opticus in Augen mit RZA-assoziierten visuellen Symptomen und Augen von gesunden Patienten
Peak systolic velocity und end diastolic velocity waren in den Augen mit RZA-assoziierten visuellen Symptomen signifikant niedriger. Der resistance index zeigte sich in den RZA-betroffenen Augen niedriger. Der Durchmesser des Nervus opticus zeigte sich in den Augen von Patienten mit RZA-assoziierten visuellen Symptomen im Vergleich zu den Augen der Kontrollgruppe signifikant höher. Ein p-Wert <.05 wurde als signifikant bewertet; Abkürzungen: RZA: Riesenzellarteriitis, SD: Standardabweichung, β: Koeffizient (für Gruppe) im gemischten linearen Modell, KI: Konfidenzintervall

Abbildungen:

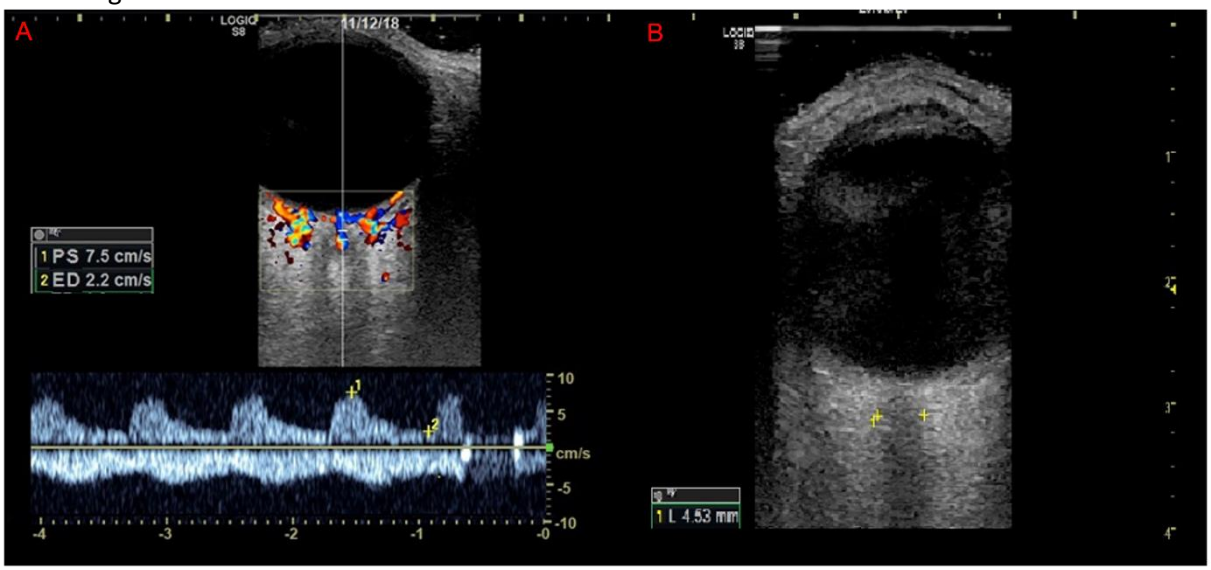


Abbildung 1: Bestimmung der Flussgeschwindigkeit der Arteria centralis retinae und des Durchmessers des Nervus opticus
Methodik zur Erfassung der Flussgeschwindigkeit der Arteria centralis retinae und des Durchmessers des Nervus opticus mittels transorbitalen Ultraschalles. A: Messung der PS und der ED eines Auges mit RZA-assoziierten visuellen Symptomen. B: Messung des Durchmessers des Nervus opticus eines Auges mit RZA-assoziierten visuellen Symptomen; Abkürzungen: PS: peak systolic velocity, ED: end diastolic velocity, RZA: Riesenzellarteriitis.

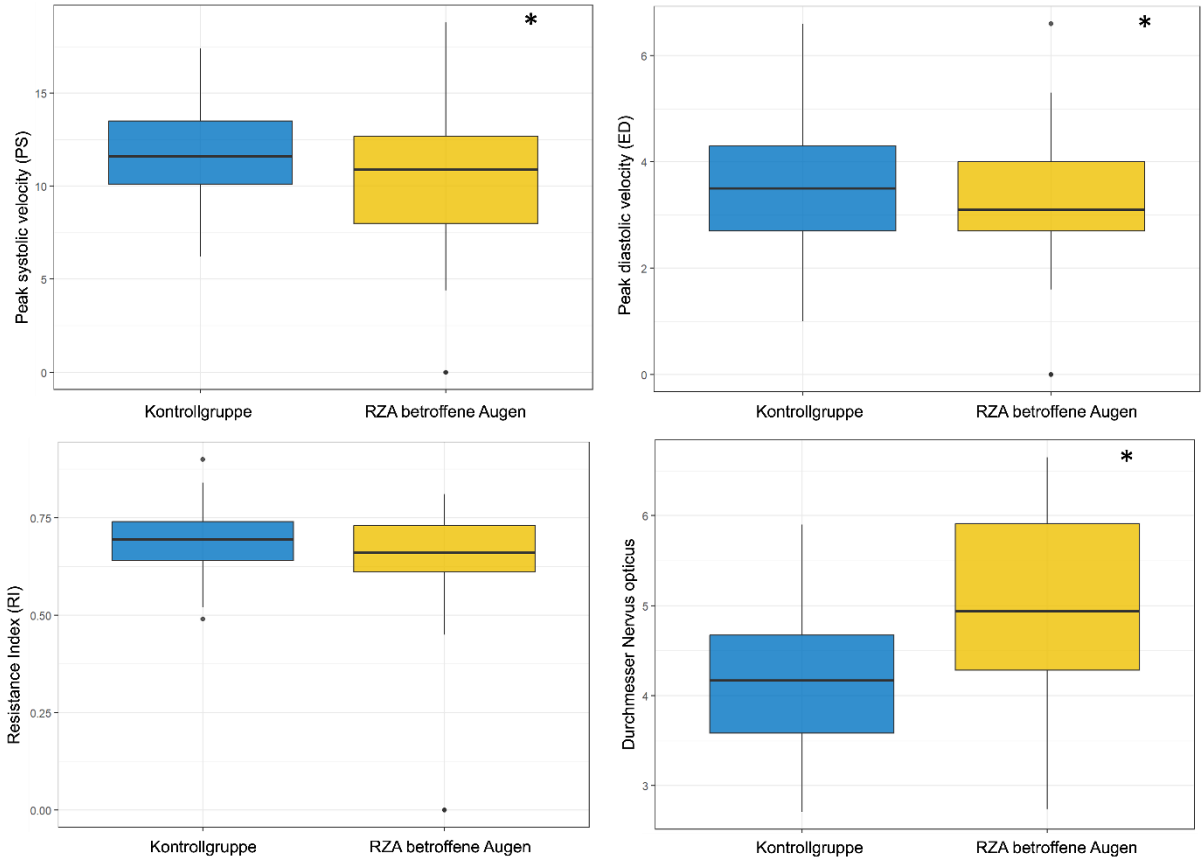


Abbildung 2: Flussgeschwindigkeit der Arteria centralis retinae und Durchmesser des Nervus opticus in Augen mit RZA assoziierten visuellen Symptomen und Augen von gesunden Patienten
Peak systolic velocity und end diastolic velocity waren in den Augen mit RZA-assoziierten visuellen Symptomen signifikant niedriger. Der resistance index zeigte sich in den RZA-betroffenen Augen niedriger. Der Durchmesser des Nervus opticus zeigte sich in den Augen von Patienten mit RZA-assoziierten visuellen Symptomen im Vergleich zu den Augen der Kontrollgruppe signifikant höher; Abkürzungen: RZA: Riesenzellarteriitis, *: p<.05

VK.36

The Vasculitis Pregnancy Registry (VPREG): Results from the first 3 years

Sebastian Klapa[1], Peter Lamprecht[1], John Golenbiewski[2], Kalen Young[3], Christina M. Burroughs[4], Joyce Kullman[3], Peter A. Merkel[5], Megan E.B. Glowse[2]

[1]University of Lübeck, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Lübeck, Deutschland
[2]Duke University, Durham, United States
[3]Vasculitis Foundation, Kansas City, United States
[4]University of South Florida, Tampa, United States
[5]University of Pennsylvania, , Philadelphia, United States

Einleitung:

As outcomes for patients with vasculitis improve and treatments become less ovarian-toxic, more women with these diseases will become pregnant. How best to manage these pregnancies remains unclear and, given the rarity of pregnancies in vasculitis, challenging to study.

Methoden:

The Vasculitis Pregnancy Registry (VPREG) is an online, patient-driven prospective pregnancy registry designed to collect observational data to increase our understanding of pregnancies in women with vasculitis. All women indicate informed consent and are invited to complete online surveys at study entry, in each trimester, and post-partum. Women report pain, overall health, and vasculitis disease activity on a 0-10 visual analog scale (scores < 3 indicated minimal pain, vasculitis activity, or good health).

Ergebnisse:

Sixty-two pregnant women were enrolled. Of these, 95% were diagnosed with vasculitis prior to conception and 67% had been hospitalized. In the 52 pregnancies that occurred prior to VPREG enrollment, 44% resulted in a miscarriage, with losses reported among several vasculitides. Of 36 pregnancies with data about the 3 months prior to conception, no women were hospitalized, 60% were taking immunosuppressive medications, 33% received glucocorticoids, and one woman was taking teratogenic medication. Vasculitis activity was generally low prior to conception with 83% reporting minimal pain, 75% good overall health, and 81% minimal vasculitis disease activity. Of 32 pregnancies with first trimester data, 2 were hospitalized, 60% were taking immunosuppressive medications, and 40% received glucocorticoids. Self-reported vasculitis activity remained generally low with 78% reporting minimal pain, 72% good overall health, and 75% minimal or no vasculitis disease activity.

Schlussfolgerung:

The majority of current pregnancies occurred in women with self-reported minimal vasculitis activity and off teratogenic medications Within this study, women with vasculitis report an unusually high rate of miscarriage in prior pregnancies. Given the small sample size and method of enrollment, it is not yet clear if these findings are a result of disease itself, treatment, or reporting bias. Future directions include continued patient enrollment, enhancing data return, and launch of planned translations into German of VPREG to substantially increase the number of patients enrolled in the registry.

Offenlegungserklärung:

no conflict of interests

VK.37

Riesenzellarteriitis: Erfolgreiche Therapie mit Mycophenolat-Mofetil - Eine Fallserie

Anne Pankow[1], Thorsten Derlin[2], Marcus Hiß[3], Annette D. Wagner[3]

[1]Charité- Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, Deutschland
[2]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nuklearmedizin, Hannover, Deutschland
[3]Medizinische Hochschule Hannover , Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, Deutschland

---

Einleitung:

Die Riesenzellarteriitis (RZA) ist eine systemische granulomatöse Vaskulitis, die die großen Arterien befällt. Der arterielle Entzündungsprozess kann neben den extrakraniellen Arterien auch die Aorta, die Koronararterien oder die Gefäße der Extremitäten betreffen. Klinisch ist die Erkrankung u. a. durch ein schnelles Ansprechen auf eine Glukokortikoidtherapie gekennzeichnet (Wagner et al., 2021). Eine abnorme Lymphozytenfunktion wurde als ein pathogener Faktor bei der RZA festgestellt. Mycophenolat-Mofetil (MMF) hemmt die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und ist daher eine hochgradig lymphozytenspezifische immunsuppressive Therapie (Sollinger et al., 1995). Obwohl es keine definierten biologischen Marker zur Einschätzung der Krankheitsaktivität gibt, weisen Patienten mit RZA in der Regel erhöhte CRP-Werte auf. Daher sind normale CRP-Werte gute Indikatoren für eine Remission der Krankheit.

Methoden:

Es wurden retrospektiv 8 Patient*innen (6 weiblich, 2 männlich) mit RZA unter Therapie mit MMF eingeschlossen, die zwischen 2016 und 2023 an der Medizinischen Hochschule Hannover in der Ambulanz für seltene entzündliche Systemerkrankungen in Behandlung waren. Alle Patient*innen erhielten zur Diagnosesicherung eine Duplexsonographie, eine Positronenemissionstomographie (PET), eine Magnetresonanztomographie (MRT) und/oder eine Biopsie. Die primären Endpunkte waren die Anzahl der Rezidive, CRP-Werte nach 3-6 und 6-12 Monaten und der Zeitraum der Remission.

Ergebnisse:

Alle Patient*innen in dieser Fallserie zeigten Entzündungsaktivität der arteriellen Gefäße in mindestens einer der bildgebenden Verfahren: Duplexsonographie (n=5), PET (n=5; siehe Patient 1 in Abb. 1), MRT (n=6) und/oder Biopsie (n=6). Die CRP-Werte aller Patient*innen reduzierten sich zu den Messzeitpunkten 3-6 Monate und 6-9 Monate nach Therapiebeginn mit MMF im Vergleich zu den CRP-

Werten vor MMF-Therapie (siehe Patient 1 in Abb. 2). Eine Patientin erlitt einmalig ein Rezidiv der Erkrankung nach Reduktion der MMF-Dosis. Alle Patient*innen mit RZA in dieser Fallserie erreichten eine Remission der Erkrankung.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse der vorliegenden Fallserie zeigen, dass MMF bei der Kontrolle der Krankheitsaktivität bei RZA eine wirksame Therapie darstellt, was zukünftig in randomisiert- kontrollierten Studien untersucht werden sollte.

Abbildungen:

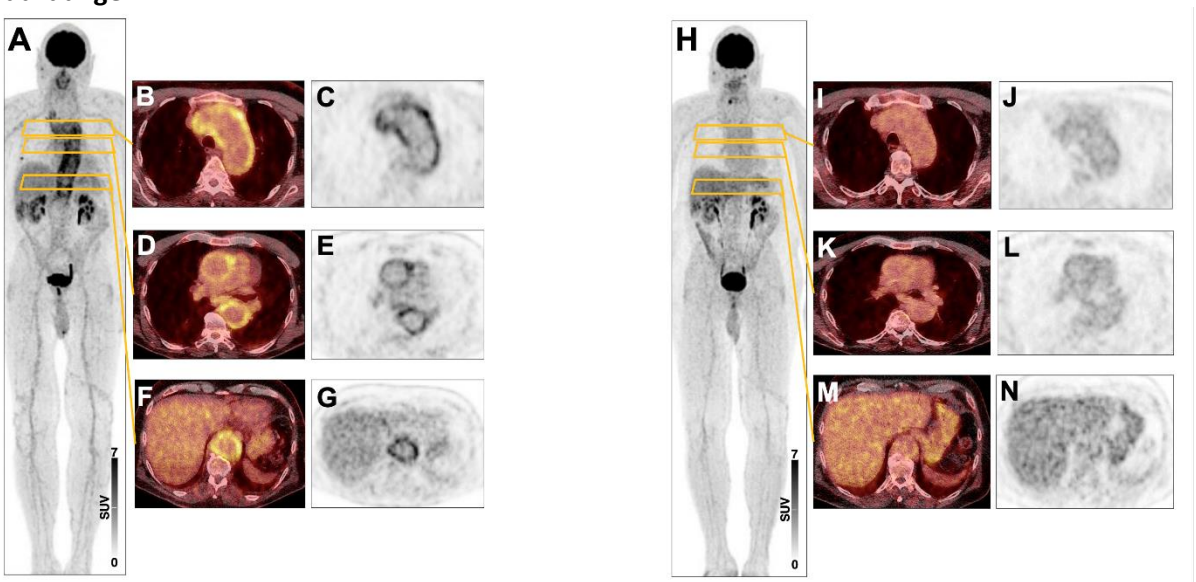


Abb. 1: A 08/17 ^{18}F-FDG PET mit maximaler Intensitätsprojektion (MIP), die eine aktive Vaskulitis der großen Gefäße bei einem 66-jährigen Patienten (Patient 1) zeigt. **B-G** Transversale fusionierte PET/CT- und PET zeigen ein starkes Entzündungssignal in der Arterienwand des Aortenbogens (**B, C**), der thorakalen (**D, E**) und der abdominellen Aorta (**F, G**). **H-N** 12/2017 PET 4 Monate nach Therapiebeginn mit MMF zeigen ein deutlich reduziertes Signal in den Arterienwänden.

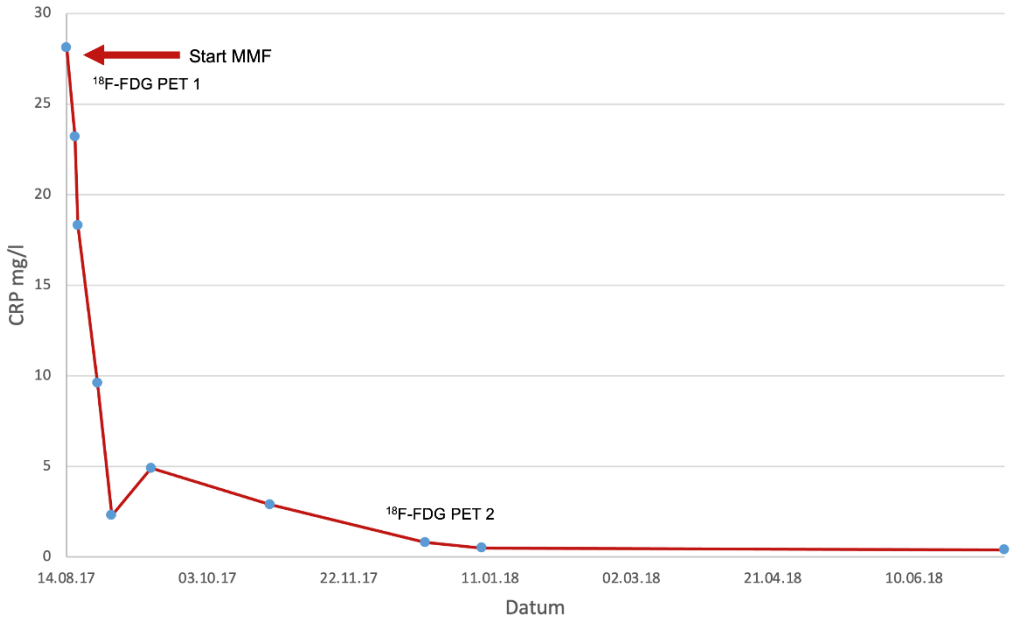


Abb. 2: CRP-Werte (mg/l) von Patient 1 zu Beginn der Therapie mit MMF, im Verlauf der Therapie und zu den jeweiligen Zeitpunkten der ^{18}F-FDG PET (siehe auch Abb 1).

Quellenangaben:

1 Wagner AD, Wittkop U, Thalmann J, Willmen T, Gödecke V, Hodam J, Ronicke S, Zenke M. Glucocorticoid Effects on Tissue Residing Immune Cells in Giant Cell Arteritis: Importance of GM-CSF. Front Med (Lausanne). 2021 Sep 7;8:709404. doi: 10.3389/fmed.2021.709404. PMID: 34557501; PMCID: PMC8452956.
2 Sollinger HW; US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. Transplantation. 1995; 60(3):225-232.

Offenlegungserklärung:

Alle Autor*innen erklären keine Interessenkonflikte zu haben.

VK.38

Development of clinically relevant biomarkers in patients with ANCA-associated vasculitides (AAV) in a longitudinal cohort of the University Medical Center Mainz – preliminary results

Konstantinos Triantafyllias[2], Andreas Schwarting[1 2], Silke Stellwagen[1], Anna Trautwein[1], Sebastian Boegel[1], Tim Gaidies[1], Birgit Ackermann[2], Matthias Dreher[1], Tamara Möckel[1], Julie Rakebrand[1]

[1]University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Department of Internal Medicine I, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Mainz, Deutschland
[2]Rheumatology Center Rhineland Palatinate, Bad Kreuznach, Deutschland

---

Einleitung:

Granulomatosis with polyangiitis (GPA, formerly known as Wegener's granulomatosis) is assigned to the group of ANCA (anti-neutrophil cytoplasmatic antibody)-associated vasculitides (AVV) and characterized by systemic vasculitis with necrotizing granulomatous inflammation of respiratory tract and kidneys. Although myeloperoxidase (MPO) and proteinase 3 (PR3) are well known targets of ANCAs, there are still no suitable prognostic or therapy-related biomarkers available. Consequently, distinction between different forms of AVV or individualized therapy approaches according to disease severity and organ manifestation are limited.

Methoden:

In this study we aim to identify predictive, prognostic and therapy-related biomarkers in patients with ANCA-associated vasculitides (AVV) using high-throughput sequencing technologies. For this purpose, transcriptome of 20 therapy-naive GPA patients was analyzed in order to display relevant gene signatures and deduce conceivable biomarker candidates. Finally, bioinformatical data will be correlated with clinical parameters like disease activity, course of disease and serological parameters.

Ergebnisse:

Transcriptome analyses revealed no relevant interferon (IFN) or interleukin (IL) signatures so far, but a similar TNF (tumor necrosis factor) pattern with upregulated TNFRSF1A (TNF Receptor Superfamily Member 1A) across all samples. C5AR1 of the complement system was upregulated as well as other genes like CTSS, FCER1G, ITGB2, MSRB1, RHOG, S100A9, S100A12 and SERPINA1. Furthermore, S100A9 was also detected on protein level in serum samples of GPA patients. Thereby, levels of S100A9 showed differences during the course of disease. Follow-up samples showed a correlation of circulating S100A9 levels with disease activity, disease flares and treatment related effects.

Schlussfolgerung:

Preliminary findings of this study revealed similar gene signatures of GPA patients. Furthermore, different TNF, complement system and other upregulated genes are conceivable biomarker candidates. In addition, our study showed the correlation of S100A9 expression with clinical data so far, but further investigations are needed to prove S100A9 and other candidates as reliable biomarkers for AVV.

Offenlegungserklärung:

Study is funded by Vifor.

VK.39

Ausprägung der gastrointestinalen Beteiligung der Systemischen Sklerose im Erkrankungsverlauf

Gabriela Riemekasten[1], Sophie Biedermann[1], Konstantinos Fourlakis[1], Sara Comdühr[1], Hanna Graßhoff[1], Harald Heidecke[2], Tanja Lange[1], Kai Schulze-Forster[2]

[1]Universität zu Lübeck / Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Lübeck, Deutschland
[2]CellTrend GmbH, Luckenwalde, Deutschland

Einleitung:

Die gastrointestinale Beteiligung bei der Systemischen Sklerose (SSc) tritt früh im Verlauf der Erkrankung auf und kann jeden Bereich des Gastrointestinaltrakts (GI) betreffen (1,2). Ihr Vorliegen ist assoziiert mit erhöhter Mortalität, Depression und Abnahme der Lebensqualität (3,4). Die bisher unzureichend verstandenen pathophysiologischen Prozesse führen zu irreversiblen Veränderungen, sodass die Beschwerden zum Diagnosezeitpunkt oft nur symptomatisch behandelbar sind. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Schwere der gastrointestinalen Beteiligung im Krankheitsverlauf abzubilden.

Methoden:

Es erfolgte der Einschluss von 191 Patient:innen mit SSc. Bei diesen erfolgte die Erhebung der Schwere der GI-Beteiligung mittels UCLA GIT 2.0. Bei 80 Patient:innen führten wir in Zusammenarbeit mit der Firma CellTrend GmbH, (Luckenwalde, Deutschland) eine Bestimmung von Autoantikörperleveln gegen den Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 (AT1R), Endothelinrezeptor A (ETAR), die Protease-aktivierten Rezeptoren (PAR) 1/2 und die Muskarinrezeptoren (M) 1-5 durch. Bei 33 Patient:innen erfolgte eine Verlaufsuntersuchung des UCLA 2.0 nach mindestens 6 Monaten.

Ergebnisse:
Die untersuchten Patient:innen waren zu 80,0% (152/191) weiblich, das Durchschnittsalter lag bei 55,8 Jahren ± 15,40 (Mittelwert ± Standardabweichung). Bei 65,45% (125/191) lag eine lcSSc vor, bei 30,37% (58/191) eine dcSSc. Der UCLA 2.0 GIT lag bei 0,46 ± 0,52 (Mittelwert ± Standardabweichung). Eine Verlaufsuntersuchung des UCLA 2.0 ergab keine signifikante Änderung des Gesamtscores sowie der einzelnen Subskalen unter immunsuppressiver, vasoaktiver und symptomatischer Therapie (Wilcoxon matched-pairs signed rank test für den Gesamtscore; p=0,731), Abb. 1A. Eine Korrelationsanalyse der Antikörperlevel mit den Subskalen des UCLA 2.0 ergab einen statistischen Zusammenhang zwischen der Subskala „fäkale Verschmutzung“ im UCLA GIT 2.0 und der Höhe der gegen Protease-aktivierten Rezeptoren 1- (PAR1) und 2- (PAR2) gerichteten Autoantikörper (Ordinal logistische Regression; PAR1: p=0,013, PAR2: p=0,019); Abb. 1B. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Gesamtscore oder einzelner Subskalen des UCLA 2.0 GIT mit den übrigen untersuchten Autoantikörpern.

Schlussfolgerung:
Zusammenfassend lässt sich unter den beschriebenen Therapien keine signifikante Änderung der Schwere der SCS-GI-Beteiligung feststellen. Pathophysiologische Prozesse, die Autoantikörper gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR) einschließen, finden mutmaßlich früh im Erkrankungsverlauf statt. Damit könnten sie einen Biomarker zur Prädiktion des Krankheitsverlaufs darstellen. Darüber hinaus könnten Autoantikörper gegen GPCR bei früher Diagnosestellung ein vielversprechendes therapeutisches Target darstellen.

Quellenangaben:
1 Kumar S, Singh J, Rattan S, DiMarino AJ, Cohen S, Jimenez SA. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of
gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Apr;45(7):883–98.
2 McFarlane IM, Bhamra MS, Kreps A, Iqbal S, Al-Ani F, Saladini-Aponte C, et al. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. Rheumatology (Sunnyvale). 2018;8(1):235.
3 Richard N, Hudson M, Wang M, Gyger G, Proudman S, Stevens W, et al. Severe gastrointestinal disease in very early systemic sclerosis is associated with early mortality. Rheumatology (Oxford). 2019 Apr 1;58(4):636–44.
4 Santosa A, Tan CS, Teng GG, Fong W, Lim A, Law WG, et al. Lung and gastrointestinal complications are leading causes of death in SCORE, a multi-ethnic Singapore systemic sclerosis cohort. Scand J Rheumatol. 2016 Nov;45(6):499–506.

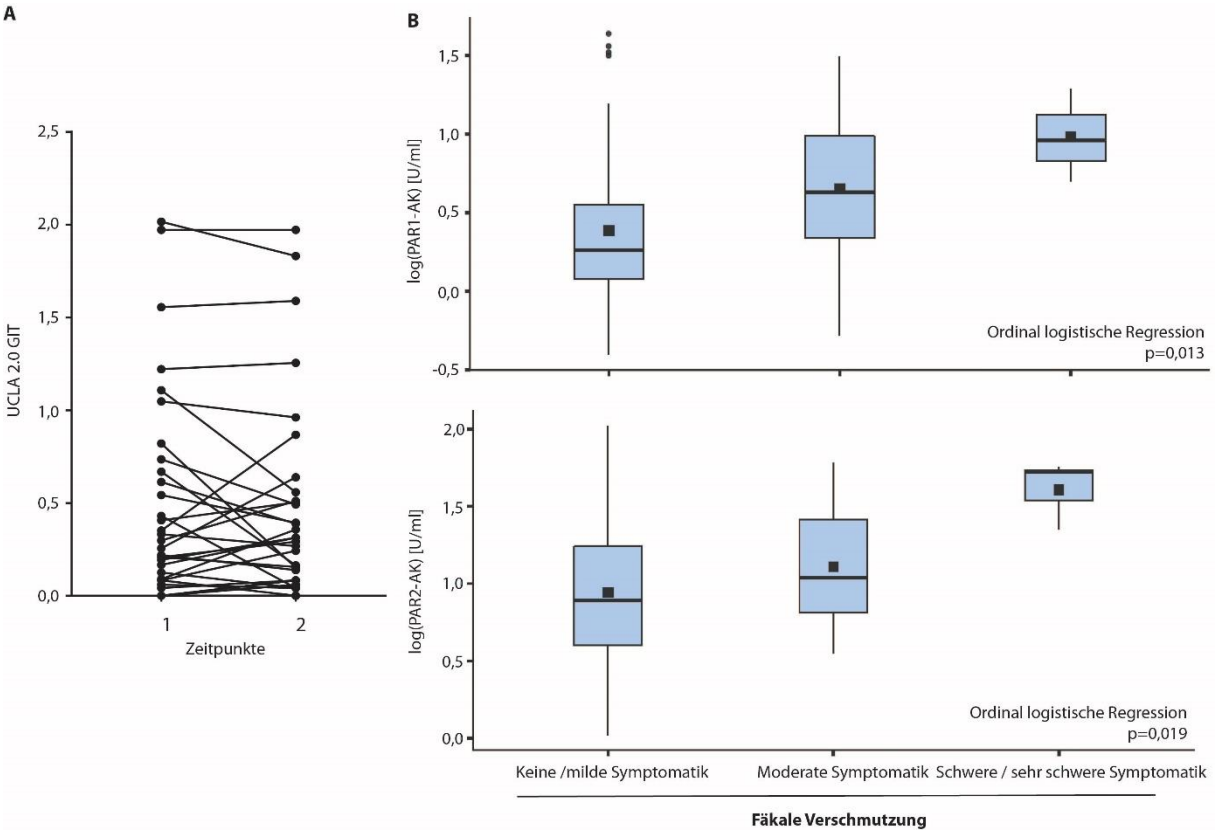


Abb. 1: A) *Eine Verlaufsuntersuchung des UCLA 2.0 ergab keine signifikante Änderung des UCLA GIT 2.0 Gesamtscores im Krankheitsverlauf der SSc (Wilcoxon matched-pairs signed rank test für den Gesamtscore; p=0,731).* ***B)*** *Zusammenhang der Höhe der PAR1/2-Antikörper und der Symptomschwere der "Fäkalen Verschmutzung". Die statistische Auswertung erfolgte mittels Ordinal logistischer Regression (PAR1: p=0,013, PAR2: p=0,019).*

Vaskulitiden & Kollagenosen

VK.40

Komplikationen nach Nierenbiopsie bei Patient:innen mit Systemischem Lupus erythematodes: Auswertung einer monozentrischen Kohorte über 20 Jahre

Jan-Gerd Rademacher[1], Peter Korsten[1]

[1]Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie , Göttingen, Deutschland

---

Einleitung:

Patient:innen mit Systemischem Lupus Erythematodes (SLE) haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Lupusnephritis (LN), die zur progressiven Niereninsuffizienz führen kann und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Hierbei ist die Nierenbiopsie (NB) bislang der diagnostische Goldstandard, um Art und Schwere der Nierenbeteiligung zu bestimmen. Obwohl die NB als sichere Intervention gilt, können vor allem Blutungskomplikationen mit Transfusionsbedarf und erforderlichen Interventionen zur Blutungsstillung auftreten. Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen nach NB bei SLE retrospektiv zu ermitteln und Risikofaktoren für Komplikationen zu identifizieren.

Methoden:

Es wurden die Daten von allen Patient:innen mit SLE, bei denen eine Nierenbiopsie im Zeitraum 2001–2022 durchgeführt wurde, analysiert. Demografische Daten, serologischer Status und Ergebnisse der NB (u. a. Klasse der LN, Klassenwechsel bei Rebiopsie) wurden erfasst. Komplikationen der NB wurden klassifiziert als sonographisch darstellbares Hämatom, Hb-Abfall, Transfusionsbedarf und chirugische/radiologische Interventionen.

Ergebnisse:

Es wurde 67 Patient:innen erkannt. 91% (61) waren weiblich, das mediane Alter zum Zeitpunkt der Biopsie lag bei 39 Jahren (17-78). 20 Patient:innen erhielten eine Rebiopsie, in fünf Fällen wurden drei Biopsien durchgeführt. 29 Biopsien erfolgten im Zeitraum 2001-2010, 49 Biopsien von 2011-2022. Die vorläufigen Ergebnisse des Zeitraums 2001-2010 ergab in 11 Fällen eine LN Klasse IV, in neun Fällen Klasse III und viermal Klasse V. Eine Biopsie führte zum Ausschluss einer LN. In neun der zwölf bislang erfassten Rebiopsien diagnostizierte die erneute Punktion einen Klassenwechsel, in fünf Fällen mit therapeutischer Konsequenz einer Therapieintensivierung. In 10,3% (3) trat ein sonografisches, retroperitoneales Hämatom auf. Ein Transfusionsbedarf bestand bei einer Patientin (vier Erythrozytenkonzentrate). Ein Interventionsbedarf ergab sich aus den vorläufigen Daten nicht.

Schlussfolgerung:

Es gibt nur wenige Studien zur Sicherheit von NB bei SLE. In dieser retrospektiven Analyse über 20 Jahre war ein radiologischer oder Interventionsbedarf sehr selten. Häufiger kamen Kapselhämatome vor, die jedoch in der Regel keiner Transfusion bedurften. Standardisierte Abläufe (SOPs) bei der NB können für die Sicherheit der Patient:innen sorgen. Besondere patientenseitige Risikofaktoren gehen aus unseren Daten bis dato nicht hervor.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren geben keine Interessenskonflikte an.

VK.41

"Effective lung age" in subjects with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD) in the SENSCIS trial*

Elizabeth R Volkmann[2], Serena Vettori[3], Christian Stock[6], Jörg HW Distler[4], Jörg Henes[8], Arnaud Bourdin[9], Toby M Maher[1], Margarida Alves[5], Oliver Distler[7]

[1]University of Southern California, Keck School of Medicine, Los Angeles, California, United States
[2]University of California, David Geffen School of Medicine, Department of Medicine, Division of Rheumatology, Los Angeles, United States
[3]Ospedale Monaldi, UOC di Fisiopatologia e Riabilitazione Respiratoria, Napoli, Italy
[4]Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg (FAU), Universitätsklinikum Erlangen, Department of Internal Medicine 3-Rheumatology and Immunology, Erlangen, Deutschland
[5]Boehringer Ingelheim International GmbH, TA Inflammation Med, Ingelheim, Deutschland
[6]Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Global Biostatistics and Data Sciences, Ingelheim am Rhein, Deutschland
[7]University Hospital Zurich, University of Zurich, Department of Rheumatology, Zürich, Schweiz
[8]Universitätsklinik Tübingen, Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie, klinische Immunologie und Autoimmunerkrankungen (INDIRA) und Innere Medizin II, Tübingen, Deutschland
[9]University of Montpellier, PhyMedExp, INSERM U1046, CNRS UMR 9214 and Department of Respiratory Diseases, CHU Montpellier, Montpellier, France

---

Background:

FVC declines gradually with aging. The loss of lung function in progressive SSc-ILD mimics an accelerated ageing process.

Objective:

Using reference equations, we estimated the "effective lung age" of subjects in SENSCIS (i.e. the age of healthy individuals with the same FVC) and compared these estimates to their real age.

Methods:

SENSCIS enrolled subjects with SSc-ILD with first non-Raynaud symptom ≤7 years, fibrotic ILD on HRCT ≥10%, FVC ≥40% predicted, DLco 30–89% predicted. Recent FVC decline was not an inclusion criterion. Subjects were randomised to nintedanib or placebo. Using reference equations published by the European Respiratory Society Global Lung Function Initiative (FVC data from >70,000 healthy individuals aged 3–95 years from 26 countries, [Quanjer et al. Eur Respir J 2012;40:1324–1343]), we estimated effective lung age of subjects at baseline and week 52 based on their FVC, sex, ethnicity and

height, and compared these with the subjects' real ages. Three subjects aged <25 years were excluded. The upper limit of effective lung age was considered to be 95 years.

Results:

Mean time since onset of first non-Raynaud symptom was 3.5 years in the nintedanib and placebo groups. At baseline, mean (SD) effective lung age was 83.1 (14.4) years in the nintedanib group (n=287) and 82.9 (14.8) in placebo (n=286). The respective mean (SD) difference between effective lung age and real age was 28.4 (17.7) and 29.3 (18.5) years and the difference was >20 years in 71.4% and 72.4% of subjects. In nintedanib and placebo, respectively, median (Q1, Q3) effective lung age was 88.4 (74.6, 95.0) and 88.5 (74.7, 95.0) years at baseline and 91.0 (75.2, 95.0) and 95.0 (75.9, 95.0) at week 52.

Conclusions:

At entry into SENSCIS, subjects with SSc-ILD had an effective lung age that was much higher than their real age. Over 52 weeks, the increase in effective lung age was numerically lower in subjects treated with nintedanib than placebo. These data show that marked loss of lung function can occur in the few years following onset of SSc-ILD and support a benefit of nintedanib in slowing progression of SSc-ILD.

*previously presented at EULAR 2022; ǂ non-author presenter on behalf of the authors

VK.42

Continued Treatment with Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD): Three-Year Data from SENSCIS-ON*

Veronika Kohlbrenner[9], Kristin B. Highland[7], Yannick Allanore[2], Arata Azuma[5], Dinesh Khanna[11], Maureen D. Mayes[6], Jörg Distler[1], Oliver Distler[4], Margarida Alves[10], Madelon C. Vonk[3], Alexandra James[8]

[1]University Hospital Düsseldorf, Clinic for Rheumatology and Hiller Research Center, Düsseldorf, Deutschland
[2]Descartes University, APHP, Cochin Hospital, Department of Rheumatology A, Paris, France
[3]Radboud University Medical Center, Department of Rheumatology, Nijmegen, Niederlande
[4]University Hospital Zurich, University of Zurich, Department of Rheumatology, Zürich, Schweiz
[5]Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Tokyo, Japan
[6]University of Texas McGovern Medical School, Division of Rheumatology and Clinical Immunogenetics, Houston, Texas, United States
[7]Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, United States
[8]Elderbrook solutions GmbH, Bietigheim-Bissingen, Deutschland
[9]Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, Connecticut, United States
[10]Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Deutschland
[11]University of Michigan, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Scleroderma Program, Ann Arbor, MI, United States

---

Background:

In the DBPC SENSCIS trial in SSc-ILD patients, nintedanib reduced the FVC decline (mL/year) over 52 weeks by 44%, with manageable adverse events (AEs). SENSCIS-ON is an open-label extension study investigating the long-term AEs and FVC decline in SSc-ILD patients treated with nintedanib.

Methods:

In SENSCIS, patients received nintedanib or placebo until the last patient reached week 52 but for ≤100 weeks. Patients with SSc-ILD who completed SENSCIS or a drug–drug interaction (DDI) study of nintedanib and oral contraceptive (female SSc-ILD patients received nintedanib for ≥14 days to approximately 28 days) were eligible for SENSCIS-ON. We analyzed descriptively AEs and FVC (mL) changes from baseline over 148 weeks (observed data available at the respective time-point) in patients who received nintedanib in SENSCIS and SENSCIS-ON ("continued nintedanib" group) and in patients who received placebo in SENSCIS or nintedanib for ≤28 days in the DDI study ("initiated nintedanib" group).

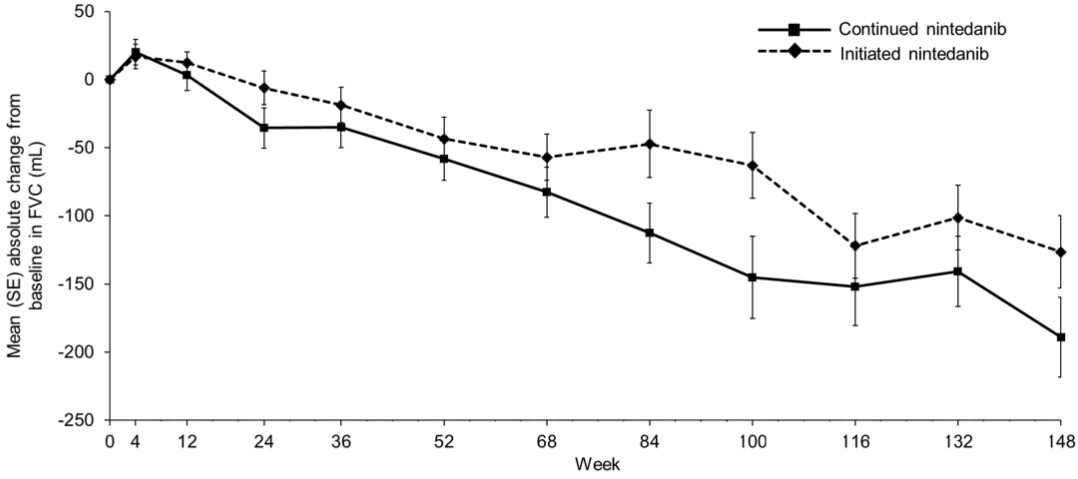
Results:

The continued nintedanib group comprised 197 patients and the initiated nintedanib group 247 (231 from SENSCIS, 16 from the DDI). Mean respective (SD) FVC at start of SENSCIS-ON was 2379 (754) mL and 70.4 (18.1) % predicted and 2443 (814) mL and 70.8 (17.9) % predicted. In total, 126 (64.0%) and 125 (50.6%) patients in the respective groups, were still receiving nintedanib at week 148 of SENSCIS-ON. Diarrhea was the most frequent AE (Table). Serious AEs were reported in 76 (38.6%) patients in continued nintedanib and 95 (38.5%) in the initiated nintedanib group. 53 (26.9%) and 148 (59.9%) patients respectively had ≥1 dose reduction and 72 (36.5%) and 131 (53.0%) had ≥1 treatment interruption. AEs led to discontinuation of nintedanib in 29 (14.7%) patients in the continued and 72 (29.1%) in the initiated nintedanib group. Mean (SE) FVC changes from baseline to week 148 of SENSCIS-ON were −189.1 (29.5) mL in the continued and −126.4 (26.4) mL in the initiated nintedanib group (Figure).

Conclusions:

The safety profile of nintedanib over 148 weeks of SENSCIS-ON was consistent with that reported in SENSCIS, characterized mainly by manageable gastrointestinal events, supporting the potential use of nintedanib in the long-term treatment of SSc-ILD patients.

Figure. Change in FVC (mL) over 148 weeks in SENSCIS-ON



No. of patients												
Continued nintedanib	191	189	187	185	181	176	139	107	113	105	109	102
Initiated nintedanib	243	238	230	215	197	180	143	86	107	98	97	88

Table. Adverse events over 148 weeks in SENSCIS-ON

	Continued nintedanib (n=197)	**Initiated nintedanib (n=247)**
Any adverse event(s)	195 (99.0)	246 (99.6)
Most frequent adverse events*		
Diarrhea	152 (77.2)	183 (74.1)
Nausea	43 (21.8)	73 (29.6)
Skin ulcer	48 (24.4)	54 (21.9)
Vomiting	38 (19.3)	59 (23.9)
Liver test abnormalities	31 (15.7)	63 (25.5)
Upper respiratory tract infection	39 (19.8)	33 (13.4)
Nasopharyngitis	31 (15.7)	40 (16.2)
Cough	36 (18.3)	33 (13.4)
Arthralgia	34 (17.3)	32 (13.0)
Weight decreased	23 (11.7)	33 (13.4)
Abdominal pain	10 (5.1)	36 (14.6)
Gastrointestinal esophageal reflux disease	24 (12.2)	15 (6.1)
Serious adverse event(s)†	76 (38.6)	95 (38.5)
Adverse event(s) leading to treatment discontinuation	29 (14.7)	72 (29.1)

Data are n (%) of patients with ≥1 such event reported over 148 weeks (or until 7 days after last trial drug intake for patients who discontinued trial drug before week 148). *Adverse events were coded according to preferred terms in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) except for liver test abnormalities, which were based on the standardized MedDRA query "liver related investigations, signs and symptoms" (broad definition). Events reported in >12% of patients in either group are shown. †Adverse events that resulted in death, were life-threatening, resulted in hospitalization or prolongation of hospitalization, resulted in persistent or clinically significant disability or incapacity, were a congenital anomaly or birth defect, or were deemed to be serious for any other reason.

*previously presented at ACR 2022; ‡presenting on behalf of the authors

VK.43

Baseline characteristics of patients with improvement or progression of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD) during the SENSCIS trial*

Margarida Alves[8], Gabriela Riemekasten[1], Ariane L Herrick[4], Anna-Maria Hoffmann-Vold[2], Oliver Distler[9], Madelon C Vonk[6], Eric Hachulla[3], Alexandra James[7], Teng Moua[5]

[1]University Hospital Schleswig-Holstein, Rheumatology, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Lübeck, Deutschland
[2]Oslo University Hospital, Department of Rheumatology, Oslo, Norway
[3]Université de Lille, Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Lille, France
[4]The University of Manchester, Northern Care Alliance NHS Foundation Trust, Centre for Musculoskeletal Research, Manchester, Vereinigtes Königreich
[5]Mayo Clinic Rochester, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Rochester, MN, United States
[6]Radboud University Medical Center, Department of Rheumatology, Nijmegen, Niederlande
[7]Elderbrook solutions GmbH, Statistics, Bietigheim-Bissingen, Deutschland
[8]Boehringer Ingelheim International GmbH, TA Inflammation Med, Ingelheim am Rhein, Deutschland
[9]University Hospital Zurich, University of Zurich, Department of Rheumatology, Zürich, Schweiz

---

Background:

The course of SSc-ILD is variable and may include periods of stability or even improvement in forced vital capacity (FVC) as well as periods of decline.

Objectives:

To investigate the baseline characteristics of patients with SSc-ILD in the placebo group of the SENSCIS trial whose ILD improved or progressed over 52 weeks.

Methods:

The SENSCIS trial enrolled patients with SSc with first non-Raynaud symptom in the prior ≤7 years, extent of fibrotic ILD on high-resolution computed tomography (HRCT) ≥10% and FVC ≥40% predicted. Patients who had been taking a stable dose of mycophenolate for ≥6 months were allowed to participate. We investigated the baseline characteristics of patients in the placebo group whose ILD showed improvement (absolute increase in FVC ≥5% predicted), stability (absolute decline or increase in FVC <5% predicted), progression (absolute decline in FVC ≥5% predicted), or significant progression (absolute decline in FVC ≥10% predicted) over 52 weeks. P-values based on ANOVA or Chi-squared

tests were used to compare the baseline characteristics of the patients who showed improvement, stability and progression.

Results:

Of 288 patients, 21 (7.3%) showed improvement, 166 (57.6%) stability, and 101 (35.1%) ILD progression, of whom 37 (12.8% of all patients) had significant ILD progression over 52 weeks. Most baseline characteristics were similar across the groups based on progression, but there were differences in DLCO % predicted (p=0.02) and in the proportion of patients taking mycophenolate (p=0.09) among patients who showed improvement, stability and progression (Table).

Conclusions:

These findings suggest that in the SENSCIS trial, patients who had higher DLCO % predicted or who were taking mycophenolate at baseline were less likely to show progression of SSc-ILD over 52 weeks.

Table. Baseline characteristics of patients in the placebo group of the SENSCIS trial in subgroups based on course of SSc-ILD over 52 weeks.

	Improvement (n=21)	**Stability (n=166)**	**Progression (n=101)**	**Significant progression (n=37) (subset of Progression)**	**P-value for comparison of Improvement, Stability, Progression**
Age, years	55.9 ± 12.0	53.2 ± 12.6	53.1 ± 12.8	55.3 ± 11.8	0.64
Female	71.4	75.9	70.3	73.0	0.59
Years since first non-Raynaud symptom	3.7 ± 1.7	3.5 ± 1.7	3.5 ± 1.9	3.6 ± 1.9	0.81
Diffuse cutaneous SSc	47.6	49.4	53.5	56.8	0.78
Anti-topoisomerase I antibody positive	61.9	58.4	66.3	56.8	0.44
High sensitivity C-reactive protein, mg/L	5.1 ± 8.9	7.8 ± 23.0	5.6 ± 9.9	4.2 ± 4.4	0.62
Modified Rodnan skin score	9.3 ± 7.3	10.5 ± 8.4	11.9 ± 9.7	12.7 ± 11.3	0.29
History of gastroesophageal reflux disease (GERD)	76.2	72.9	78.2	78.4	0.62
Extent (%) of fibrotic ILD on HRCT*	26.4 ± 16.2	35.5 ± 20.4	36.6 ± 21.8	40.8 ± 23.5	0.12
Presence of honeycombing on HRCT	14.3	16.8	15.5	26.5	0.94
Presence of ground glass opacities on HRCT	81.0	86.6	89.7	84.8	0.51
FVC % predicted	77.1 ± 18.0	71.7 ± 17.2	73.3 ± 15.2	74.2 ± 14.8	0.33
DLco % predicted	61.5 ± 14.9	53.4 ± 14.8	51.1 ± 15.1	47.3 ± 14.5	0.02
Taking mycophenolate	71.4	48.2	45.5	35.1	0.09
Data are mean ± SD or % at baseline. Missing data were excluded. *Assessed visually in whole lung to nearest 5%. The assessment did not include pure (non-fibrotic) ground glass opacities.					

*previously presented at EULAR 2022; ‡presenting on behalf of the authors

VK.44

Untersuchung der Bildauflösungsgrenze zur menschlichen Beurteilbarkeit von Riesenzellarteriitis-Sonographie-Aufnahmen in Vorarbeit auf die Entwicklung einer künstlichen Intelligenz – eine Interims-Analyse

Valentin Schäfer[1], Stavros Chrysidis[2], Christian Dejaco[3 4], Peter Brossart[1], Claus-Jürgen Bauer[1]

[1]Medizinische Klinik und Poliklinik III für Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland
[2]Department of Rheumatology, Southwest Jutland Hospital Esbjerg, Esbjerg, Denmark
[3]Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich
[4]Landesweiter Dienst für Rheumatologie, Südtiroler Sanitätsbetrieb, Krankenhaus Bruneck, Bruneck, Italy

---

Einleitung:

Die Riesenzellarteriitis (RZA) ist die häufigste Form der Vaskulitis bei Erwachsenen. Um dramatische Komplikationen der Erkrankung (z.B. Visusverlust, Schlaganfälle) zu verhindern, bedarf es einer frühestmöglichen Diagnosestellung. Heutzutage erfolgt diese nach EULAR Empfehlungen in erster Linie mittels Gefäßsonographie. Die diesbezügliche Expertise besteht allerdings häufig nur an größeren Zentren. Die Entwicklung einer auf künstlicher Intelligenz (KI) basierenden Assistenz zur Klassifizierung von Ultraschallbildern könnte zur Verbesserung der flächendeckenden Versorgungsqualität in der Ultraschalldiagnostik hilfreich sein.
Systeme mit künstlicher Intelligenz basieren typischerweise auf neuronalen Netzwerken, welche anwendungsorientiert trainiert werden (z.B. in der Bilderklassifikation über das Training mit großen, meist vorklassifizierten Bilddatenmengen) [1]. Vor dem Entwicklungsbeginn ist die Entscheidung für eine neuronale Netzwerkarchitektur aus einer Vielzahl verfügbarer Optionen erforderlich, die sich in verschiedenen Charakteristika unterscheiden (z.B. Ergebnisqualität, Rechenleistungsbedarf etc.). Von zentraler Bedeutung ist dabei, dass viele neuronalen Netzwerke limitiert sind in der maximalen Bildgröße und -auflösung bis zu der Bilder verarbeitet werden können [1]. Zur Entwicklung einer KI, welche die bestmögliche Klassifikationsqualität erreicht aber gleichzeitig im Sinne der Ressourceneffizienz nur die kleinste notwendige Bildgröße und -auflösung verarbeiten können muss, ist die Klärung der Forschungsfrage, der sich dieses Projekt widmet, essentiell: Was ist die niedrigst-mögliche Ultraschallbildauflösung, bei der sich Ultraschallaufnahmen der häufig betroffenen Arterien durch Fachexpert:innen noch zuverlässig hinsichtlich des Vorliegens einer RZA klassifizieren lassen?

Methoden:

In dieser Studie erhielten 42 renommierte, internationale Fachexpert:innen der OMERACT Subgruppe zum Ultraschall bei Riesenzellarteriitis, alle mit langjähriger RZA-Sonographie-Erfahrung, verblindet

250 Ultraschallbilder vorgelegt. Diese stammten von RZA-Patient:innen sowie Gesunden. Die Grundauswahl der Gefäßultraschallbilder beinhaltete jeweils 10 B-Bild-Aufnahmen der Arteria temporalis communis, des Ramus frontalis, des Ramus parietalis und der Arteria axillaris (alle im Querschnitt), sowie der Arteria axillaris im Längsschnitt, die (in zufälliger Reihenfolge) allesamt jeweils in fünf verschiedenen Auflösungsstufen (32x32, 64x64, 128x128, 224x224 und 512x512 Pixel) gezeigt wurden. Die Durchführung der Befragung und Klassifikation erfolgte über die webbasierte Plattform REDCap (Version 13.2.5, Vanderbilt University). Es bestanden die drei Antwortkategorien „RZA-Patient“, „Gesundes Individuum“ und „Aussagekräftige Klassifikation nicht möglich“. Die Datenauswertung der Interims-Analyse erfolgte via Microsoft Excel (Version 2301) und SPSS Statistics (Version 23.0.0.0; IBM Corp.).

Ergebnisse:

Die Erfahrung in der RZA-Sonographie der bisherigen 30 Studienteilnehmer:innen betrug 10,5±6,4 Jahre (Mittelwert±Standardabweichung) bei einer Beurteilung von gegenwärtig durchschnittlich 56 (±88,9) Gefäßultraschallbildern mit V.a. RZA pro Woche.
Die Zwischenanalyse der Bildklassifikation der Arteria temporalis (Querschnitt) ergab eine mit steigender Bildauflösung abnehmende Rate an nicht klassifizierbaren Bildern (durchschnittlich 57% bei 128x128 Pixeln und 33% bei 224x224 Pixeln; siehe Abbildung 2), sowie zunehmende Rate an korrekten Bildklassifikationen (beispielhaft 53% bei 224x224 Pixeln; siehe Abbildung 3). Die durchschnittliche Inter-rater-Übereinstimmung betrug in der höchsten Auflösungsstufe (512x512 Pixel) 79%. Die Analyse der Klassifikationsdaten der weiteren betrachteten Gefäße steht noch aus.

Schlussfolgerung:

Mit zunehmender Bildauflösung stieg das Vermögen menschlicher Ultraschall-Experten bei RZA, Gefäßultraschallbilder der Arteria temporalis (Querschnitt) sicher und korrekt auf das (Nicht-)Vorliegen einer RZA zu klassifizieren. Ab einer Bildauflösung von 224x224 Pixeln erfolgte dies in mehr als 50% der Fälle korrekt. Die vollständige Studienauswertung wird für Sommer 2023 erwartet.

Quellenangaben:

1 Alom MZ, Taha TM, Yakopcic C, et al. The history began from alexnet: A comprehensive survey on deep learning approaches. arXiv preprint arXiv:180301164 2018;

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

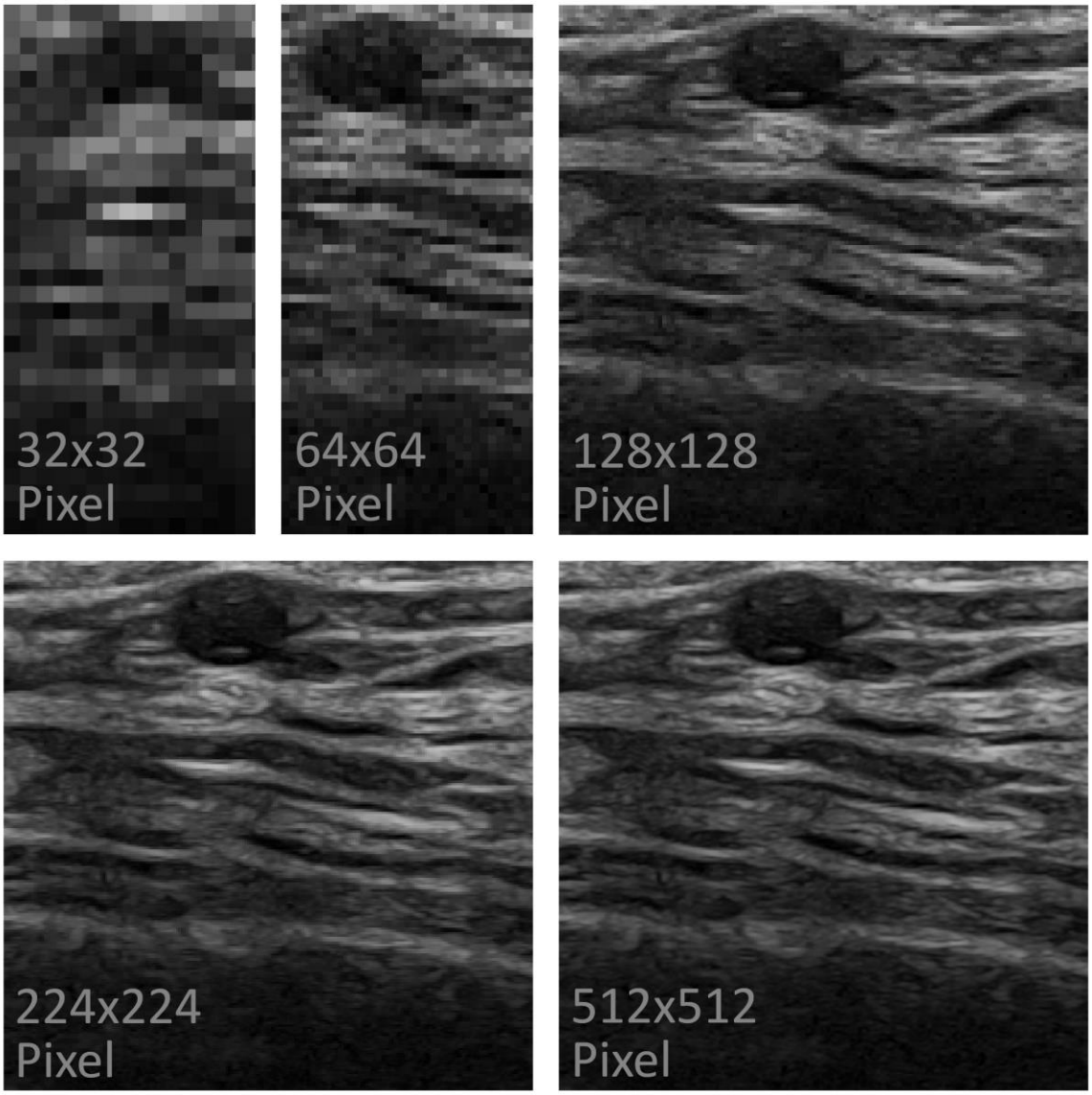


Abbildung 1: Beispielbild der Arteria temporalis (Querschnitt, B-Bild) in den angewandten fünf verschiedenen Auflösungsstufen

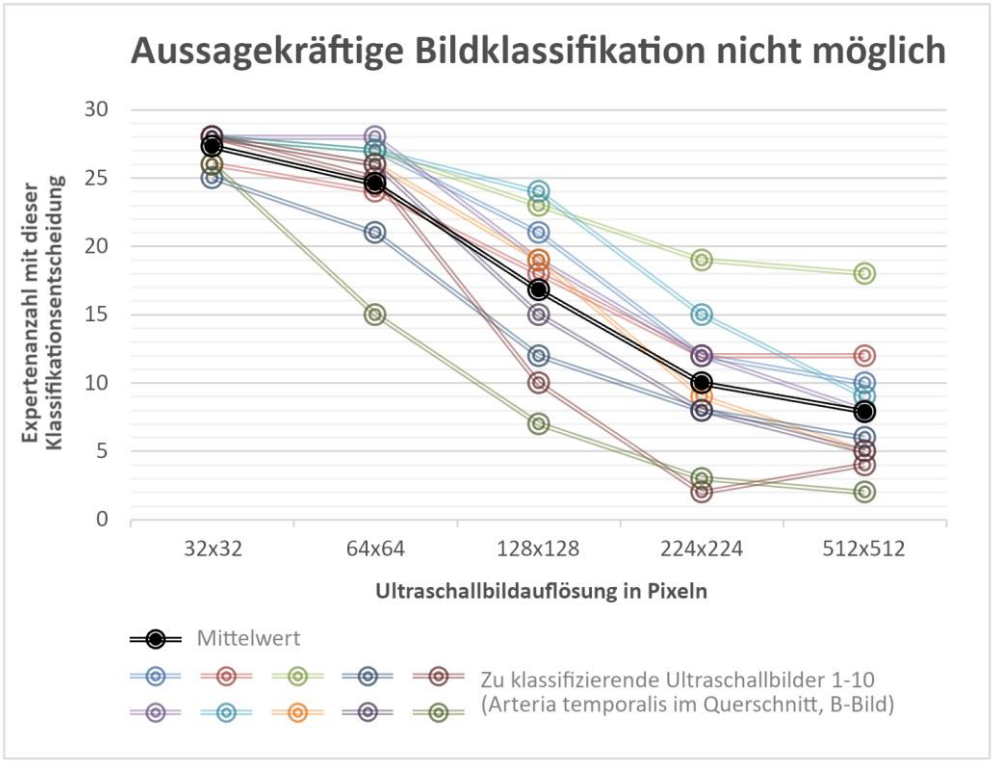


Abbildung 2: Häufigkeit der ausgewählten Antwortkategorie „Aussagekräftige Klassifikation nicht möglich“ in Abhängigkeit von der Bildauflösungsstufe

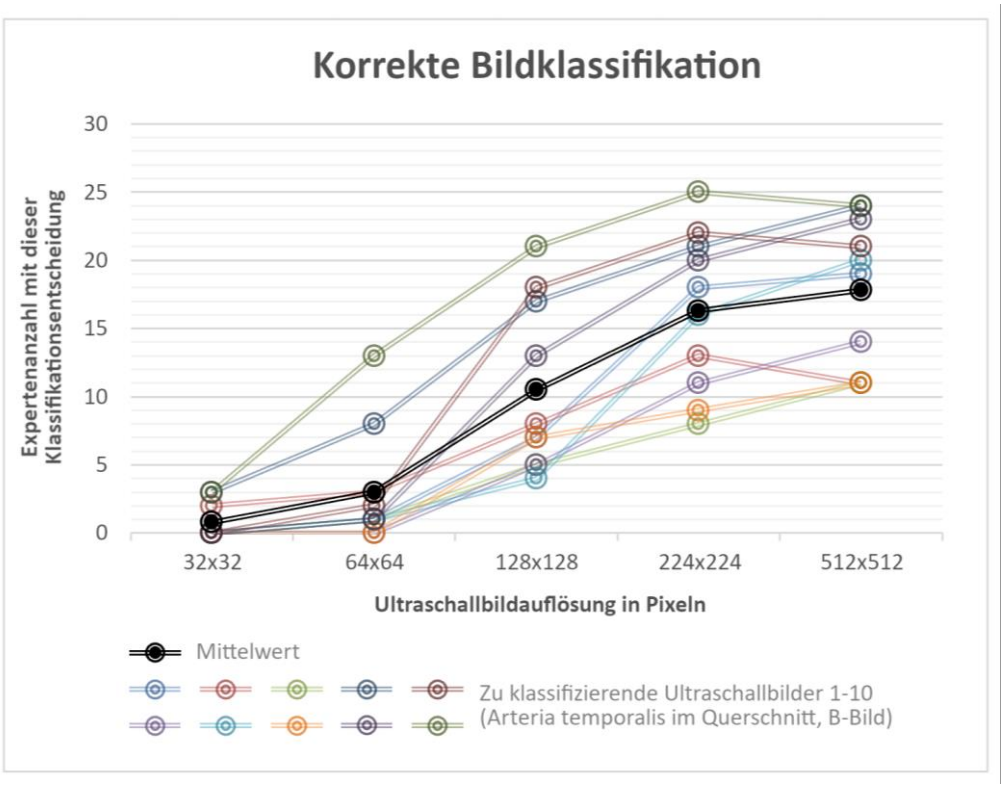


Abbildung 3: Häufigkeit der korrekten Bildklassifikation als „RZA-Patient“ bzw. „Gesundes Individuum“ in Abhängigkeit von der Bildauflösungsstufe

Verschiedenes

VS.01

IL-1 und IL6-inhibierende Therapien reduzieren signifikant die Mortalitätsraten von Patienten mit Hämophagozytischer Lymphohistiozytose als schwere Komplikation von immun-vermittelten Systemerkrankungen

Stephanie Dauth[1], Maximilian Klippstein[1], Christina Kunz[1], Florian Meier[2], Axel Braner[2], Frank Behrens[2], Michaela Köhm[2]

[1]Fraunhofer ITMP, Frankfurt, Deutschland
[2]Uniklinik Frankfurt, Rheumatologie, Frankfurt, Deutschland

---

Background:

Die Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) als hyperferritinämische Hyperinflammationssyndrom zeichnet sich durch eine unkontrollierte, überschießende Zytokinausschüttung aus, die mit einer hohen Mortalitätsrate vergesellschaftet ist. Neben immunvermittelten Erkrankungen (IMID) kommen Malignome und virale Infektionen als Auslöser der HLH in Betracht. Aufgrund der geringen Inzidenz der HLH und ihrer heterogenen Symptomatik erfolgt die Diagnosestellung, sowie die erforderliche Therapie meist erst spät im Krankheitsverlauf.

Methods:

HLH Fälle der Fachabteilungen des Universitätsklinikums Frankfurt im Zeitraum 2016-2021 wurden für die Datenerhebung anhand von Visiteneinträgen, Arztbriefen, sowie Bild- und Laborbefunden retrospektiv ausgewertet. Neben demographischen Daten und Hauptdiagnose, wurden Nebendiagnosen und der detaillierte Krankheitsverlauf einschließlich erfasster Diagnostik und Therapie strukturiert dokumentiert und statistisch ausgewertet.

Results:

Die Auswertung umfasst klinische Angaben von 35 Patienten mit gesicherter HLH Diagnose. Als Ursachen wurden in 13 Fällen (37%) eine IMID, in 6 Fällen (17%) eine maligne Erkrankung und in 14 Fällen (40%) ein Infekt Geschehen als HLH Auslöser benannt. Bei zwei Patienten (6%) blieb die Ursache auch nach Abklingen der Symptomatik ungeklärt. Bezüglich Mortalität, Erkrankungsdauer und Therapieerfolg zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen bezüglich der HLH auslösender Grunderkrankung.
Von den 35 Patienten wurden 9 Patienten nach HLH-1994 Protokoll behandelt, 26 (74%) erhielten eine IL-1 (n=23) oder IL-6 Inhibitortherapie (n=3). Das Gesamtüberleben unter einer anti-IL1/6-Therapie war

signifikant länger (p=0,022) und der Anteil intensivpflichtiger Patienten niedriger (p=0,034), wenn diese rasch im Krankheitsverlauf eingesetzt wurde.

Conclusion:

Die Inhibition der zentralen Zytokine IL1 und IL6 führt in der Therapie der HLH zu einer signifikanten Verlängerung der Mortalitätsrate dieser schwerwiegenden und komplikationsreichen Erkrankung. Bei frühem Einsatz von IL1/6 blockierenden Therapien konnte zudem die Notwendigkeit der intensivmedizinischen Betreuung gesenkt werden. Trotz einer kleinen Fallzahl (n=35) deuten die Ergebnisse darauf hin, dass betroffene Patienten von der Hemmung dieser zentralen Zytokine profitieren und hierdurch Chemotherapien und deren Nebenwirkungen vermieden werden können.

Verschiedenes

VS.02

Führt die Langzeitbehandlung mit Canakinumab bei autoinflammatorischen periodischen Fiebersyndromen vermehrt zu Infektionen? – 48-Monats-Daten des RELIANCE-Registers

Jasmin B. Kümmerle-Deschner[1], Jörg Henes[2], Birgit Kortus-Götze[3], Prasad Thomas Oommen[4], Anne Pankow[5], Tilmann Kallinich[6 7], Tobias Krickau[8], Catharina Schütz[9], Gerd Horneff[10 11], Ivan Foeldvari[12], Jürgen Rech[13 14 15], Frank Weller-Heinemann[16], Ales Janda[17], Markus Hufnagel[18], Florian Meier[19 20], Frank Dressler[21], Michael Borte[22], Ioana Andreica[23], Peter Wasiliew[1], Michael Fiene[24], Daniel Windschall[25 25], Julia Weber-Arden[26], Norbert Blank[27]

[1]Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Kinderheilkunde, Abteilung für Pädiatrische Rheumatologie und Autoinflammationsreferenzzentrum Tübingen, Tübingen, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie, Immunologie und Autoimmunerkrankungen (INDIRA), Tübingen, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Nephrologie, Marburg, Deutschland
[4]Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Abteilung für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Klinische Immunologie, Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit, Düsseldorf, Deutschland
[5]Charité-Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Deutschland
[6]Charité-Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Pädiatrische Beatmungsmedizin, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Deutschland
[7]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Deutschland
[8]Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Kinderheilkunde, Erlangen, Deutschland
[9]Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Klinik für Kinderheilkunde, Dresden, Deutschland
[10]Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin, Klinik für Kinderheilkunde, Sankt Augustin, Deutschland
[11]Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Köln, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Deutschland
[12]Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Deutschland
[13]Zentrum für seltene Erkrankungen Erlangen (ZSEER) , Erlangen, Deutschland
[14]DZI (Deutsches Zentrum für Immuntherapie), Erlangen, Deutschland
[15]Universitätsklinikum Erlangen, Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Deutschland
[16]Prof. Hess-Kinderklinik, Abteilung für Pädiatrische Rheumatologie, Bremen, Deutschland
[17]Universitätsklinikum Ulm, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Deutschland
[18]Universitätsklinikum, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie, Freiburg, Deutschland
[19]Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Abteilung für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie, Frankfurt am Main, Deutschland
[20]Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP, Frankfurt am Main, Deutschland
[21]Medizinische Hochschule Hannover, Kinderklinik, Abteilung für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Deutschland

[22]Klinik für Kinder und Jugendliche, St. Georg; Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland
[23]Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Herne, Deutschland
[24]Rheumatologisches Zentrum Greifswald, Greifswald, Deutschland
[25]St. Josef-Stift Sendenhorst, Nordwestdeutsches Zentrum für Rheumatologie, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, Deutschland
[26]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland
[27]Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Rheumatologie, Abteilung Innere Medizin, Heidelberg, Deutschland

---

Einleitung:
Unter der Therapie von autoinflammatorischen periodischen Erkrankungen (AID) mit dem Interleukin-1β-Inhibitor Canakinumab (CAN) sind Infektionen in kontrollierten Studien und in der klinischen Routinepraxis die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE).
Die RELIANCE-Studie untersucht allgemeine Sicherheitsparameter, einschließlich Infektionen, bei Patienten mit Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS), familiärem Mittelmeerfieber (FMF), Hyper-IgD-Syndrom/Mevalonatkinase-Defizienz (HIDS/MKD) und Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertem periodischem Syndrom (TRAPS) unter CAN-Therapie in der Praxisroutine.

Methoden:
RELIANCE ist eine prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie in Deutschland, die pädiatrische (Alter ≥2 Jahre) und erwachsene Patienten mit klinisch bestätigter AID-Diagnose und routinemäßiger CAN-Therapie einschließt. Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter werden zur Baseline erfasst und in 6-monatigen Abständen bewertet.

Ergebnisse:
Die vorliegende Interimsanalyse basiert auf den Daten von N=232 Patienten (52% Frauen) mit diagnostizierten AID, die in das RELIANCE-Register aufgenommen wurden.
Das mittlere Alter der gesamten Studienkohorte betrug 20,0 Jahre (2−80 Jahre) und die mittlere Dauer der CAN-Behandlung vor und während der Studie betrug 4 Jahre (0−15 Jahre).
Während der Studie wurden 898 UE bei N=164 Patienten (71%) registriert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei N=35 Patienten (15%; 98 Ereignisse) gemeldet.
Infektionen traten bei 46 % der Patienten auf (209 UE, 15 SUE). Um die Auswirkungen der CAN-Langzeitbehandlung auf die Infektionsrate genauer zu verstehen, wurden die Daten von N=119, 168, 199 und 232 Patienten, die 2019, 2020, 2021 und 2022 im Rahmen der Studie beobachtet wurden, verglichen. Die Inzidenzrate (IR) der Infektionen lag im Jahr 2019 bei 56,24. Während der Coronavirus-Pandemie sank sie auf 32,98 bzw. 27,24 (2020 bzw. 2021), möglicherweise ein Effekt der sozialen Distanzierung. Während die Infektionsrate nach Aufheben der sozialen Distanzierung (2022) wieder anstieg, blieb die IR der schweren Infektionen und der SUE niedrig, was mit einer verminderten Hospitalisierungsrate in dieser Phase der Pandemie zusammenhängen könnte. Es konnte kein kumulativer Effekt der CAN-Behandlung beobachtet werden.

Tabelle 1: Überblick über unerwünschte Ereignisse und Infektionsraten in der RELIANCE-Studie für alle Studienindikationen im Zeitverlauf (2019–2022).

UE/SUE/Infektionen im Zeitverlauf (Zahl der untersuchten Patienten; N)	**IR‡ pro 100 Patientenjahre**			
	2019 (N=119)	**2020 (N=168)**	**2021 (N=199)**	**2022 (N=232)**
Alle UE	230,98	127,01	111,09	148,37
SUE	22,09	24,56	12,18	4,29
Alle Infektionen (nicht-schwerwiegend und schwerwiegend)	56,24	32,98	27,24	61,75#
Schwerwiegende Infektionen	6,03	3,51	0,72	0,86##

#Nicht schwerwiegende Infektionen (N): Appendizitis (1), asymptomatisches COVID-19 (2), atypische Pneumonie (1), Bronchitis (7), Campylobacter-Gastroenteritis (1), Zellulitis (1), Bindehautentzündung (3), COVID-19 (45), Blasenentzündung (5), Ohrinfektion durch Staphylokokken (1), Epstein-Barr-Virus-Infektion (1), fieberhafte Infektion (2), Follikulitis (1), Pilz-Pharyngitis (1), Gastroenteritis (2), Gastroenteritis Norovirus (2), Magen-Darm-Infektion (4), Leistenabszess (1), Hand-Fuß-Mund-Krankheit (4), Helicobacter-Infektion (1), Helminthen-Infektion (1), Herpes zoster (2), Hordeolum (1), Infektion (6), erhöhte Infektionsanfälligkeit (1), Influenza (4), Laryngitis (1), Nasopharyngitis (36), oraler Herpes (2), Otitis media (4), Pharyngitis (6), Pneumonie (2), Pyelonephritis (2), Atemwegsinfektion (3), Rhinitis (1), Rotavirusinfektion (2), Salpingitis (1), Scharlach (1), Sinusitis (4), Hautinfektion (1), subkutaner Abszess (1), Verdacht auf COVID-19 (5), Tinea-Infektion (1), Tonsillitis (6), Streptokokken-Tonsillitis (1), Zahnabszess (1), Infektion der oberen Atemwege (15), Harnwegsinfektion (7), virale Infektion (1), virale Rhinitis (1), virale Infektion der oberen Atemwege (3)

##Analabszess (1), Appendizitis (1), COVID-19 (1), Gastroenteritis (2), genitale Pilzinfektion (1), aseptische Meningitis (1), Pneumonie (1), virale Tonsillitis (1), Tonsillitis (3), bakterielle Tonsillitis (1), Streptokokken-Tonsillitis (1), Infektion der oberen Atemwege (1)

‡ IR = Anzahl der Ereignisse * 36525 / Summe der Beobachtungstage (= 36370 [2019], 52053 [2020], 50960 [2021], 42588 [2022]

UE, unerwünschtes Ereignis; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Schlussfolgerung:

Die 48-Monats-Interimsergebnisse der RELIANCE-Studie bestätigen, dass in der gesamten Studienpopulation unter CAN-Langzeitbehandlung keine Erhöhung des Risikos für Infektionen zu beobachten war.

Offenlegungserklärung:

K-DJ: Zuschuss/Forschungsunterstützung von: Novartis, AbbVie, Sobi; Berater von: Novartis, AbbVie, Sobi; HJ: Fördermittel/Forschungsunterstützung von: Novartis, Roche; Berater von: Novartis, AbbVie, Sobi, Roche, Janssen, Boehringer-Ingelheim; K-GB: Berater von: Novartis; OPT: Studienunterstützung von Novartis; PA: Keine; KaT: Sprecherbüro: Roche; KrT: Studienunterstützung: Novartis, Referentenhonorare: Novartis, Beratung: Novartis; SC: Studienunterstützung von Novartis; HG: Zuschüsse/Forschungsunterstützung von: AbbVie, Chugai, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche, Referentenbüro: AbbVie, Bayer, Chugai, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche; FI:

Berater von: Novartis; RJ: Grant: Novartis, Sobi, Referentenhonorare: AbbVie, Biogen, BMS, Chugai, GSK, Janssen, Lilly, MSD; Mylan, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi, UCB, Beratung: AbbVie, Biogen, BMS, Chugai, GSK, Janssen, Lilly, MSD, Mylan, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi, UCB; W-HF: Keine; JA: Keine; HM: Studienunterstützung von Novartis; MFM: Honorare von Novartis; DF: Studienunterstützung von Novartis, Berater von: Abbvie, Mylan, Novartis, Pfizer; BM: Zuschüsse/Forschungsunterstützung von: Pfizer, Shire; AI: Referentenbüros: Abbvie, Chugai, Novartis, UCB, MSD, Lilly, Sobi, Astrazeneca, Amgen, Pfizer, Gilead; Bezahlter Ausbilder Astrazeneca, UCB; Berater Abbvie, Chugai, Novartis, UCB, Galapagos, Takeda, Astrazeneca, Lilly, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sobi; WP: Studienunterstützung von Novartis; WP: Keine; FM: Keine; WD: Keine; W-AJ: Angestellte von Novartis; BN: Zuschüsse/Forschungsunterstützung von: Novartis, Sobi; Berater von: Novartis, Sobi, Lilly, Pfizer, Abbvie, BMS, MSD, Actelion, UCB, Boehringer-Ingelheim, Roche

Verschiedenes

VS.03

Indikationen und Wirkung der Immunadsorptionsbehandlungen zwischen 2018 und 2020 im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz

Matthias Ehl[1], Gerhard Roos[2], Alexandra Rittgen[2], Konstantinos Triantafyllias[2], Andreas Schwarting[1 2]

[1]Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Mainz, Deutschland
[2]Rheumazentrum Rheinlad-Pfalz GmbH, Bad Kreuznach, Deutschland

---

Einleitung:

Aphereseverfahren werden seit vielen Jahren in der Medizin angewendet. Mit der Immunadsorption (IA)steht ein Verfahren zur Entfernung von Antikörper aus dem Blut zur Verfügung Die IA wird im Landesrheumazentrum Rheinland-Pfalz bei verschiedenen Rheumatologischen Erkrankungen eingesetzt. Ziel dieser Arbeit ist retrospektiv den „Real-life“ Einsatz der Immunadsorption zu Untersuchung um das Einsatzspektrum klinischen sowie laborchemische Effekte zu beschreiben.

Methoden:

Es wurden retrospektiv alle Patient*innen identifiziert, die im Zeitraum vom 01.01.2018 bis zum 31.10.2020 eine Immunadsorption im Landesrheumazentrum Rheinland Pfalz erhalten haben. Es wurden Daten zur Immunadsorption sowie zum klinischen und laborchemischen Verlauf erfasst. Des Weiteren wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Ergebnisse:

Es wurden 592 Immunadsorptionen bei 153 Patient*innen durchgeführt. Insbesondere bei Rheumatoider Arthritis (70% der Fälle) und Systemischem Lupus erythematodes (12% der Fälle) eingesetzt. Die häufigsten Indikationen waren hohe Antikörpertiter (30,7%), Überbrückung bis zum Wirkeintritt oder Beginn einer anderen Therapie (27,5%) und therapierefraktäre Erkrankung (22,9%). Unerwünschte Ereignisse wurden in 32,7% der Behandlungen dokumentiert. In 6 Fällen (1%) war eine Krankenhausbehandlung notwendig. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Probleme mit dem Blutfluss (15,2%) und Schwierigkeiten bei der Zugangsanlage (11,1%). Dabei sind Frauen signifikant häufiger von Nebenwirkungen betroffen als Männer (0,58 vs 0,34 UE/Patient p=0,004) (*Abbildung 6*)

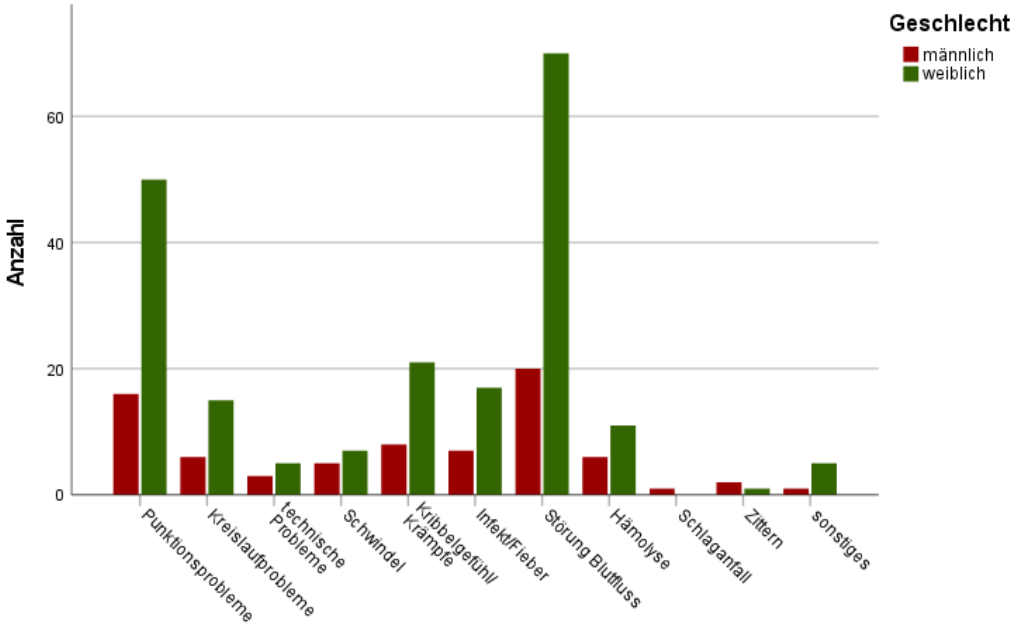


Abbildung 6: *Absolute Anzahl unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht*

Die Immunadsorption führte zu einer signifikanten Veränderung der IgG (Median -35,43%; p<0,001), IgM (Median: -32,83% p<0,001), IgA (Median: -35,52% p<0,001) und RF (Median: -36,67% p<0,001) (*Abbildung 7*).

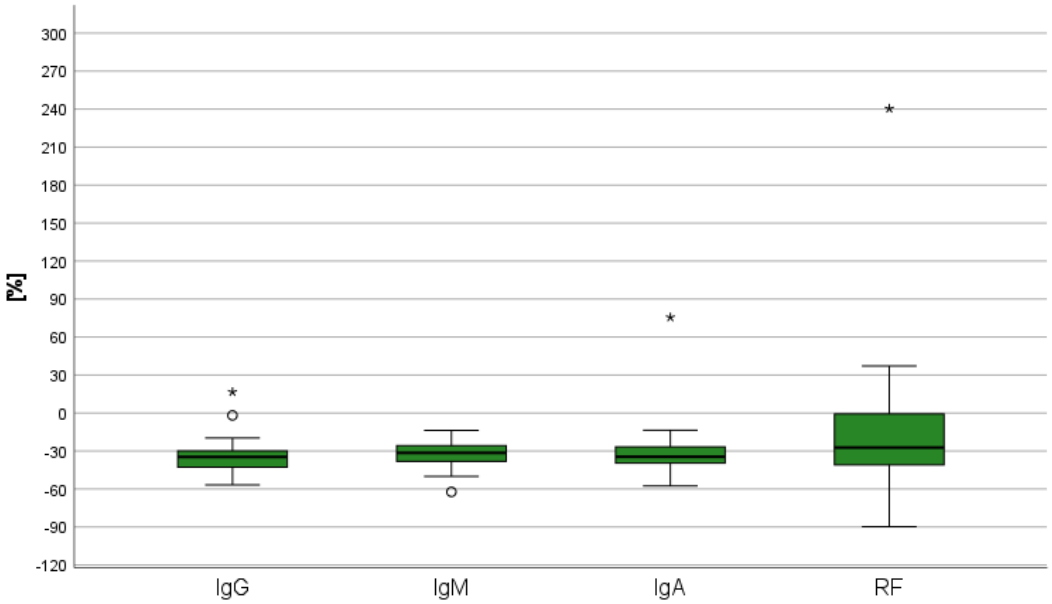


Abbildung 7: *Adsorptionsrate in [%]*

Die IA wurde in 13,7% der Behandlungen bei Patiente*innen mit Fatigue eingesetzt. Es konnte bei 4 Patientinnen eine Reduktion der Anit-NR2Antikörper (Mittelwert: -27,09%; SD:23,55), die mit der Fatigue bei SLE korrelieren, festgestellt werden (1).

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die IA ein Verfahren ist, das, auch im „real-life“ Einsatz, mit einem geringen Risiko effizient Antikörper aus dem Blut eliminieren kann und damit bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen, vor allem in schwierigen Therapiesituationen, eine effektive Therapie darstellen kann. Es ergeben sich außerdem Hinweise auf einen Effekt der IA bei Fatigue, der weiter untersucht werden sollte.

Quellenangaben:

1. Schwarting A, Mockel T, Lutgendorf F, Triantafyllias K, Grella S, Boedecker S, et al. Fatigue in SLE: diagnostic and pathogenic impact of anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) autoantibodies. Ann Rheum Dis. 2019.

Offenlegungserklärung:

Dieser Abstract ist Teil der bisher nicht veröffentlichten Dissertation von Matthias Ehl

Verschiedenes

VS.04

RhePORT – Effizienz hinsichtlich personeller Ressourcen und Patientenselektion – Bewährung im Praxisalltag!

Florian Schuch[1], Jörg Wendler[1], Praxedis Rapp[1], Cay von der Decken[3 5], Kristin Burigk[1], Sonja Baltrusch[1], Martin Welcker[2 5], Monika Ronneberger[1], Peter Bartz-Bazzanella[4 5], Wolfgang Vorbrüggen[5], Stefan Kleinert[1 5]

[1]Praxisgemeinschaft Rheumatologie - Nephrologie, Erlangen, Deutschland
[2]MVZ für RHEUMATOLOGIE Dr. Martin Welcker GmbH, Planegg, Deutschland
[3]MVZ Stolberg, Stolberg, Deutschland
[4]Rhein-Maas Klinikum GmbH, Klinik für Internistische Rheumatologie, Würselen, Deutschland
[5]RheumaDatenRhePort GbR, Planegg, Deutschland

Einleitung:

Früh- oder Screeningsprechstunden sind seit vielen Jahren in verschiedenen Formen in den rheumatologischen Praxen etabliert. (1)
RhePORT (www.rheport.de) ist ein medizinisches, kostenfreies WebPortal. Es dient seit 2015 überwiegend der raschen Terminvergabe für rheumatologische Erstuntersuchungen. RhePORT ist ein wirksames digitales Tool zur Vorauswahl und Terminvergabe rheumatologischer Patienten (2). Seit 2015 wurden hier über 7000 rheumatologische Erstuntersuchungstermine vergeben. (3)
Ende 2021 wurde RhePORT schrittweise in der rheumatologischen Schwerpunktpraxis Erlangen (PGRN.de) eingeführt. Die Effizienz des Systems wurde im Vgl. zur bisherigen Vergabe von dringenden Erstvorstellungsterminen mittels Arzt-zu-Arzt-Telefonat verglichen.

Methoden:

Nach Etablierung von RhePORT konnten dringende Erstvorstellungstermine ab Quartal 1/2022 sowohl über die bisher allein übliche Methode Arzt-zu-Arzt-Telefonat als auch durch den Patient selbst über RhePORT vereinbart werden. Auch KVB-Notfall-Termine standen als Vergabemethode durchgehend zur Verfügung. Die Vergabeverfahren wurden hinsichtlich des personellen und zeitlichen Ressourcenverbrauch (Telefonate, Tätigkeit MFA, Backoffice) abschätzend verglichen. Für das Quartal 1 wurde aus den Diagnosen im Praxisverwaltungssystem der Anteil der entzündlichen Patienten über die drei Systeme verglichen.

Ergebnisse:

In den Quartalen 1 bzw. 3 wurden 91 bzw. 141 dringliche Erstvorstellungstermine vergeben. Der Anteil der jeweiligen Systeme an diesen Terminen ist in Tab. 1 dargestellt.
Im Verlauf des Quartals 3/2022 wurde RhePORT wegen Terminknappheit pausiert. Entsprechend kam es zu einem höheren Anteil an Arzt-zu-Arzt-Telefonaten (Tab. 1, gelbe Spalte).

Dringliche EV	RhePORT	Arzt/Arzt	KVB	Gesamt	Arzt/Arzt-Telefonate
Q1	47 (51,6)	33 (36,3)	11 (12,1)	91 (100)	37
Q3	54 (38,3)	74 (52,5)	13 (9,2)	141 (100)	83

Tab. 1: Dringliche Erstvorstellungstermine (n (%)) über die Systeme RhePORT, Arzt-zu-Arzt und KVB-Notfall

Der Anteil der Erstvorstellungen mit entzündlicher Diagnose lag im Quartal 1 lag bei RhePORT und bei Arzt-zu-Arzt etwa gleich bei 44,7 bzw. 42,4 % und bei KVB bei sehr kleiner Fallzahl bei 18,2% (Tab. 2).

Dringliche EV	RhePORT	Arzt/Arzt	KVB	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Entzündlich	21 (44,7)	14 (42,4)	2 (18,2)	37 (40,7)
Nicht-Entzündlich	22 (46,8)	15 (45,5)	8 (72,7)	45 (49,5)
noch nicht sicher	4 (8,5)	4 (12,1)	1 (9,1)	9 (9,9)
Gesamt	47 (100)	33 (100)	11 (100)	91 (100)

Tab. 2: Dringliche Erstvorstellungen Q1 über die Systeme RhePORT, Arzt-zu-Arzt, KVB-Notfall nach entzündlichen und nicht-entzündlichen Diagnosen.

Für die Vergabe eines einzelnen Notfalltermins besteht beim System RhePORT kein (!) Aufwand für den Rheumatologen. Der zeitliche Aufwand für MFA /Backoffice ist in etwa gleich, allerdings nur so lange kein Rückruf durch die rheumatologische Praxis notwendig wurde. Dann kam es zu einem üblicherweise mehr als verdoppelten Zeitaufwand auf Seite der rheumatologischen MFA. Es besteht daher eine gute Akzeptanz bei den MFAs. Die Arbeitsschritte und der zeitliche Aufwand sind in Tab. 3 aufgelistet. Nicht abgebildet ist der eher geringe Aufwand der Etablierung / Schulung des RhePORT-Systems in der PGRN.

Arbeitsschritte	RhePORT	Arzt/Arzt direkte Durchstellung	Arzt/Arzt mit Rückruf
Hausarzt	Nichts bzw. ÜW	Ruft an	Ruft an, Rückruf durch uns
Backoffice	Blockweise Bereitstellung Termine	Nichts	Nichts
Patient	Anmeldung, Ausfüllen	Nichts	Nichts
EDV automatisiert	Email an Pat./PGRN	Nichts	Nichts
MFA		- Nimmt Pat.daten auf - Verbindet zu Rheumatologe	- MFA hört Anruf ab - Ruft Praxis zurück, Warteschleife? - Nimmt Pat.daten auf - Verbindet zu Rheumatologe
Rheumatologe	NICHTS	Telefonat mit HA	Telefonat mit HA
		Füllt Faxvorlage Notfall aus	Füllt Faxvorlage aus
MFA	Eintrag in Terminkalender	Eintrag in Terminkalender	Eintrag in Terminkalender
	Vorgefertigte Email an Pat. mit Unterlagen	Faxt Unterlagen EV an HA	Faxt Unterlagen EV an HA
Geschätzter Zeitaufwand			
MFA/Backoffice gesamt	5-6 min	5-7 min	> 10 min (meist 12-15)
Rheumatologe	0 min	3 min	3 min

Tab. 3: Beurteilung Arbeitsaufwand für Patient, Backoffice/MFA für RhePORT, Arzt-zu-Arzt mit bzw. ohne Rückruftelefonat (HA: Hausarzt, MFA: Medizinische Fachangestellt). Farbcodierung: Grün: Besonders gute Zeiteffizienz; Rot: Besonders geringe Zeiteffizienz.

Schlussfolgerung:

RhePORT kann effizient in den Praxisalltag integriert werden. Bei der Statistik über ein Quartal fand sich ein etwa gleich hoher Anteil entzündlicher Patienten von über 40% bei RhePORT und Arzt-zu Arzt. Dies ist deutlich besser als die Zuweisung über das vom Gesetzgeber vorgegebene TSVG-System (KVB-Notfall). Eine Refinanzierung der Akutzuweisungen über RhePORT oder Arzt-zu-Arzt ist erforderlich, um die rheumatologische Versorgung in der Zukunft aufrecht zu erhalten.

Quellenangaben:

1. Benesova K, Lorenz HM, Lion V, Voigt A, Krause A, Sander O, et al. Früh- und Screeningsprechstunden: Ein notwendiger Weg zur besseren Frühversorgung in der internistischen Rheumatologie? Zeitschrift für Rheumatologie. 2019;78(8):722-42.
2. Knitza J, Mohn J, Bergmann C, Kampylafka E, Hagen M, Bohr D, et al. Accuracy, patient-perceived usability, and acceptance of two symptom checkers (Ada and Rheport) in rheumatology: interim results from a randomized controlled crossover trial. Arthritis Res Ther. 2021;23(1):112.
3. Kleinert S, Bartz-Bazzanella P, von der Decken C, Knitza J, Witte T, Fekete SP, et al. A Real-World Rheumatology Registry and Research Consortium: The German RheumaDatenRhePort (RHADAR) Registry. J Med Internet Res. 2021;23(5):e28164.

Offenlegungserklärung:

SK, WM, CvD, P.B, W.V. sind Gesellschafter der RheumaDatenRhePort G.b.R. Diese ist betreibt RhePORT.

Verschiedenes

VS.05

Empfehlungen der DGRh-Kommission Komplementäre Heilverfahren und Ernährung zur Anwendung von Ayurvedischer Medizin, Homöopathie, Ernährung und Mediterraner Kost in der Rheumatologie

Olaf Schultz[7], Gernot Keyßer[1], Andreas Michalsen[2], Inna Frohne[4], Oliver Sander[9], Olga Seifert[8], Mandy Gläß[5], Alexander Pfeil[6], Monika Reuss-Borst[3]

[1]Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Innere Medizin II, Halle (Saale), Deutschland
[2]Immanuel Krankenhaus Berlin, Fachabteilung Innere Medizin – Naturheilkunde, Berlin, Deutschland
[3]Schwerpunktpraxis Innere Medizin, Bad Bocklet, Deutschland
[4]Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Rheumatologie, Düsseldorf, Deutschland
[5]Helios Fachklinik Vogelsang-Gommern, Vogelsang-Gommern, Deutschland
[6]Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, FB Rheumatologie/Osteologie, Jena, Deutschland
[7]ACURA Kliniken Baden-Baden GmbH, Baden-Baden, Deutschland
[8]Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Rheumatologie, Leipzig, Deutschland
[9]Heinrich-Heine Universität, Klinik für Rheumatologie, Düsseldorf, Deutschland

---

Einleitung:

Komplementäre und alternative Medizin (complementary and alternative medicine, CAM) stößt bei vielen Patienten mit rheumatischen Erkrankungen auf Interesse. Die wissenschaftliche Datenlage ist durch eine große Anzahl von Publikationen bei einem eklatanten Mangel an verwertbaren klinischen Studien gekennzeichnet. Anwendungen der CAM stehen im Spannungsfeld zwischen dem Bemühen um eine evidenzbasierte Medizin und um qualitativ hochwertige Therapiekonzepte auf der einen und wenig fundierten bis eindeutig unseriösen Angeboten auf der anderen Seite.

Methoden:

Die Kommission Komplementäre Heilverfahren und Ernährung der DGRh hat seit 2021 die aktuelle Evidenz für CAM-Anwendungen und ernährungsmedizinische Maßnahmen in der Rheumatologie gesichtet und praktisch anwendbare Empfehlungen für den rheumatologischen Praxisalltag erstellt.

Ergebnisse:

Ayurvedische Medizin: Die Umsetzung über den Einsatz der Einzelsubstanzen hinaus bedarf einer qualifizierten Ausbildung. Die aktuelle Datenlage genügt nicht, Ayurveda bei RA zu empfehlen. Bei degenerativen Gelenkerkrankungen kann die ayurvedische Medizin im Rahmen einer Komplexbehandlung zum Einsatz kommen.

Homöopathie: Die homöopathische Therapie wird für Patienten mit entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen, autoimmunen Systemerkrankungen und FMS nicht empfohlen. Ernährung: Eine vollwertige, gemüse- und obstreiche (ballaststoffreiche) sowie fleischarme Ernährung kann Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen als supportive, die Selbstwirksamkeit fördernde Maßnahme empfohlen werden. Die beste Evidenz dafür gibt es für die mediterrane Kost. Schulungsangebote von Patientenselbsthilfegruppen oder die Möglichkeit der Überweisung zu einer professionellen Ernährungsberatung für die ME sollten genutzt werden. Fastentherapien, als klassisches Heilfasten über 5-10 Tage oder in Form moderner fasting-mimicking diets, können bei fehlenden Kontraindikationen durch methodisch erfahrene ÄrztInnen überwacht und ergänzend zur Ernährungstherapie probatorisch eingesetzt werden.

Schlussfolgerung:

Die hier präsentierten Empfehlungen stellen eine Momentaufnahme dar, die dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Veröffentlichungen entspricht. Für die Erstellung einer Leitlinie nach AWMF-Kriterien reichte die Qualität des Datenmaterials nicht aus, da qualitativ hochwertige Studien zur CAM in der Rheumatologie weitgehend fehlen.

Offenlegungserklärung:

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass bzgl. der Inhalte des Abstracts kein Interessenkonflikt besteht.

Verschiedenes

VS.06

Interleukin-1β blockierende Therapie des VEXAS-Syndroms

Máté Krausz[1 2 3], Klaus Warnatz[1 2 3], Reinhard Voll[1 2 3], Nils Venhoff[1 2 3], Markus Schramm[1 2 3]

[1]Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau, Deutschland
[2]Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI), Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau, Deutschland
[3]Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg im Breisgau, Deutschland

---

Einleitung:

Bei dem VEXAS (*vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic*) Syndrom handelt es sich um eine häufig tödlich verlaufende autoinflammatorische Erkrankung, die durch erworbene somatische Mutationen im *UBA1* Gen verursacht wird. Bisherige Behandlungsansätze beruhen neben hochdosierten Corticosteroiden maßgeblich auf dem empirischen Einsatz von JAK-Inhibitoren oder von zielgerichteten Therapien gegen pro-inflammatorische Zytokine. Vergleichbar mit der Anwendung bei anderen autoinflammatorischen Syndromen könnte insbesondere die Inhibition von Interleukin-1β mittels Canakinumab ein erfolgreicher Therapieansatz des VEXAS-Syndroms sein.

Methoden:

In einer retrospektiven Analyse von Patienten im Alter >50 Jahren mit unklarer systemischer autoinflammatorischer Erkrankung konnte mittels Sanger-Sequenzierung oder *next generation sequencing* bei fünf Patienten eine somatische *UBA1* Mutation nachgewiesen und ein VEXAS-Syndrom diagnostiziert werden. Bei allen Patienten erfolgte bei kompliziertem, therapierefraktärem Krankheitsverlauf zumindest vorübergehend eine Behandlung mit dem monoklonalen anti-IL-1ß-Antikörper Canakinumab. Es erfolgte eine retrospektive Auswertung des Therapieansprechens anhand klinischer und laborchemischer Parameter.

Ergebnisse:

Bei fünf männlichen Patienten konnte aufgrund des Nachweises bekannter *UBA1* Mutationen ein VEXAS-Syndrom diagnostiziert werden. Klinisch entwickelten die Patienten neben einer Allgemeinsymptomatik mit Fieberschüben auch klassische Krankheitsmanifestationen wie eine rezidivierende Polychondritis, eine makrozytäre Anämie, thromboembolische Ereignisse, ein myelodysplastisches Syndrom, eine neutrophile Dermatose oder relevante Infektkomplikationen. Laborchemisch ließen sich stark erhöhte Entzündungsparameter (CRP, BSG, Ferritin, sIL-2R) nachweisen. Trotz der Anwendung verschiedener immunsuppressiver Therapien (u.a. Methotrexat,

Ciclosporin, Cyclophosphamid, Interleukin-6-Rezeptor- oder JAK-Inhibition) ereigneten sich bei den Patienten Rezidive, welche den wiederholten Einsatz hoher Steroiddosierungen zum Erreichen einer suffizienten Krankheitskontrolle erforderten. Die subkutane Applikation des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra führte zu einer kurzfristigen Befundbesserung, musste aber in vier Fällen aufgrund von ausgeprägten kutanen Unverträglichkeitsreaktionen beendet werden. Durch den Wechsel auf eine Therapie mit Canakinumab konnte bei den VEXAS-Patienten anschließend, je nach Manifestationen und Krankheitsdauer, bei guter Verträglichkeit eine zumindest vorübergehende klinische Besserung der Symptomatik mit wesentlicher Reduktion der laborchemischen Entzündungsparameter erreicht werden. Dies erlaubte eine signifikante Reduktion der Steroiddosierung.

Schlussfolgerung:

Das VEXAS-Syndrom ist durch hochgradig heterogene Krankheitsmanifestationen und durch therapierefraktäre Krankheitsverläufe gekennzeichnet. Diese erfordern häufig eine intensivierte immunsuppressive Therapie. Die Interleukin-1β Blockade mit Canakinumab stellt eine wichtige, zumindest vorübergehende Therapieoption dar. Durch sie kann insbesondere eine oft essenzielle Steroidreduktion erreicht werden, ohne den Patienten durch erneute Krankheitsschübe zu gefährden. Spezifische und langfristige Therapien für dieses Krankheitsbild stehen weiterhin aus.

Offenlegungserklärung:

MS, RV, NV und KW geben an, Vortragshonorare, Beratungshonorare, finanzielle Unterstützung zur Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen und/oder Forschungsförderung der Novartis Pharma GmbH erhalten zu haben. Dieses Projekt wurde nicht durch Firmengelder gefördert.

Verschiedenes

VS.07

Value of Small Fiber Neuropathy in fibromyalgia patients in a rheumatological setting

Styliani Tsiami[1 2], Elena Enax-Krumova[2 3], Dietrich Sturm[4], Matthias Vorgerd[2 3], Björn Bühring[5], Jürgen Braun[1 2], Xenofon Baraliakos[1 2]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Herne, Deutschland
[2]Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland
[3]Neurologische Klinik Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum, Bochum, Deutschland
[4]Agaplesion Bethesda - Krankenhaus, Wuppertal, Klinik für Neurologie, Wuppertal, Deutschland
[5]Krankenhaus St. Josef, Wuppertal, Klinik für Internistische Rheumatologie, Wuppertal, Deutschland

---

Einleitung:

Small fiber neuropathy (SFN), a polyneuropathy (PNP) affecting A-delta and C-fibers has been described in patients with fibromyalgia (FM). Different patterns of small fiber damage may characterize distinct subtypes of FM. We aimed to investigate the value of detecting different degrees of SFN in patients diagnosed with FM

Methoden:

Consecutive patients who were treated for pain exacerbation of FM at a university specialized tertiary center were included in the study after informed consent. Patients had to fulfil the 2016 ACR diagnostic criteria for FM and other inflammatory rheumatic musculoskeletal diseases (RMD) were excluded. The rheumatological therapy included pain pharmacotherapy, balneo1physical treatment, physiotherapy and occupational therapy. All patients underwent a careful rheumatologic and neurologic physical clinical examination including a Schirmer-Test for dry eyes and were asked to fill out questionnaires, in which data on pain, depression, neuropathic symptoms, sleep quality, daytime sleepiness, fatigue, and quality of life were assessed. Thereafter small fiber tests were performed in the neurologic department including a skin punch biopsy on the upper and lower leg and a corneal confocal microscopy (CCM).

Ergebnisse:

Overall, 93 patients (86 females, 92.5%, mean age 54±10.1, mean disease duration 4.9±5.3 years) were included, 25 received anticonvulsants (26.9%) and 15 opioids (16.1%) for pain treatment. Intraepidermal nerve fiber density (IENFD) as detected by skin biopsy was reduced in 58 patients (62.4%), 43 of whom (74.1%) had reduced IENFD at both proximal and distal sites. CCM showed pathologic findings in 18 patients with reduced IENFD at any site (31%) and in 8 with normal IENFD (22.9%), with dry eyes being present in 13 (22.4%) and 6 (17.1%) of those patients, respectively.

There was no difference in pain, depression, neuropathic symptoms, sleep quality, daytime sleepiness, fatigue, or quality of life scores between groups (Table).

Schlussfolgerung:
In this FM population with high disease burden and indication for inpatient therapy, small fiber pathology as found by skin biopsies and CCM was present in more than two third of the FM patients suggesting that there are subgroups. However, there were no significant clinical differences between patients with and without SFN..

Table: Scores of the questionnaires of all subgroups

	normal IENFD	reduced IENFD at different biopsy sites	p-value	distally reduced IENFD	p-value	proximally reduced IENFD	p-value	generalized reduced IENFD	p-value
numerical pain scale	7.6±1.5	7.6±1.3	0.912	7.8±0.9	0.714	8.4±1.2	0.198	7.4±1.3	0.507
Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	73.4±13.1	70.1±11.1	0.192	69.1±15.5	0.578	74.2±10.5	0.925	70.5±10.6	0.129
Widespread pain Index (WPI)*	94.3%	100%	0.067	100%	0.522	100%	0.494	100%	0.115
Neuropathic Pain Symptom Inventory	0.2±0.1	0.2±0.1	0.079	0.2±0.1	0.478	0.2±0.1	0.435	0.2±0.1	0.078
Ocular Surface Disease Index**	37.1%	27.6%	0.440	28.6%	0.548	32.5%	0.682	27.9%	0.504
Pittsburgh Sleep Quality Index	13.7±3.3	13.5±3.4	0.914	15.3±2.7	0.275	13.5±3.2	0.937	13.3±3.6	0.628

*criteria fulfilled, **normal

Verschiedenes

VS.08

Safety and efficacy of subcutaneous (s.c.) dose ianalumab (VAY736; anti-BAFFR mAb) administered monthly over 28 weeks in patients with systemic lupus erythematosus (SLE)

Stephanie Finzel[1], Stanislav Ignatenko[2], Alexander Gordienko[3], Josefina Cortes-Hernandez[4], Nancy Agmon-Levin[5], Pongthorn Narongroeknawin[6], Katarzyna Romanowska -Prochnicka[7], Nan Shen[8], Hana Ciferska[9], Masanari Kodera[10], Cheng-Chung Wei[11], Piotr Leszczynski[12], Joung Liang Lan[13], Rafal Wojciechowski[14], Tunde Tarr[15], Elena Vishneva[16], Yi Hsing Chen[17], Yuko Kaneko[18], Alberta Hoi[19], Masato Okada[20], Ajchara Koolvisoot[21], Shin-Seok Lee[22], Lie Dai[23], Hiroshi Kaneko[24], Bernadette Rojkovich[25], Lingyun Sun[26], Eugeny Zotkin[27], Berta Paula Magallares[28], Tirtha Sengupta[29], Carol Sips[30], Stephen J. Oliver[30]

[1]University Medical Center Freiburg, Freiburg, Deutschland
[2]Charité Research Organisation GmbH, Berlin, Deutschland
[3]SM Kirov Military Medical Academy, St Petersburg, St Petersburg, Russian Federation
[4]Lupus Unit, Rheumatology Department, Vall d'Hebron Hospitals, Barcelona, Barcelona, Spain
[5]Yabludowicz Center for Autoimmune Disease, Sheba Medical Center, Tel Aviv University,, Tel Aviv, Israel
[6]Rheumatic Disease Unit, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Bangkok, Thailand
[7]Department of Systemic Connective Tissue Diseases, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw, Warsaw, Poland
[8]Shanghai Institute of Rheumatology, Renji Hospital, Shanghai Jaiotong University School of Medicine, Shanghai, Shanghai, China
[9]Institute of Rheumatology and Department of Rheumatology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Prague, Czech Republic
[10]Department of Dermatology, Japan Community Healthcare Organization, Chukyo Hospital, Nagoya, Nagoya, Japan
[11]Department of Rheumatology, Chung Shan Medical University Hospital, Taichung , Taichung , Taiwan
[12]Department of Internal Medicine, Poznan University of Medicine Sciences, Poznan, Poznan, Poland
[13]Rheumatology and Immunology Center, China Medical University Hospital, Taichung, Taichung, Taiwan
[14]Department of Rheumatology and Systemic Connective Tissue Diseases, University Hospital No. 2, Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland
[15]Division of Clinical Immunology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary
[16]LLC Family Clinic, Yekaterinburg, Yekaterinburg, Russian Federation
[17]Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taichung, Taiwan
[18]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Tokyo, Japan
[19]Monash Health, Monash University, Melbourne, Melbourne, Australia
[20]Immuno-Rheumatology Center, St. Luke's International Hospital, Tokyo, Tokyo, Japan
[21]Division of Rheumatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Bangkok, Thailand
[22]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School and Hospital, Gwangju, Korea, Rep. of South

[23]Department of Rheumatology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangzhou, China
[24]Division of Rheumatic Disease, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Tokyo, Japan
[25]Department of Rheumatology and Physiotherapy, Polyclinic of the Hospitaller Brothers of St. John of God, Semmelweis University, Budapest, Budapest, Hungary
[26]Department of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Nanjing, China
[27]VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Moscow, Russian Federation
[28]Department of Rheumatology, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, Barcelona, Spain
[29]Novartis Pharma India, Hyderabad, Hyderabad, India
[30]Novartis Pharma AG, Basel, Basel, Schweiz

Einleitung:

Ianalumab (VAY736) is a novel defucosylated, human IgG1 mAb targeting the receptor for *B* cell *A*ctivating *F*actor of the TNF *F*amily (BAFF-R), providing both enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity-mediated depletion of B cells and blockade of BAFF:BAFF-R signaling that drives B cell differentiation, proliferation and survival. The aim of this study was to evaluate safety and efficacy of ianalumab in patients with active SLE.

Methoden:

Multi-center, randomized, parallel group, double-blind trial consisting of 2 separate, placebo-controlled treatment cohorts for ianalumab and for iscalimab (CFZ533; anti-CD40 mAb) randomized 1:1 between active:placebo. Patients (ianalumab cohort n= 67, iscalimab cohort n= 40) with ANA ≥1:80 and meeting ≥4 of 11 ACR 1997 SLE classification criteria, with SLEDAI-2K score ≥6 and BILAG-2004 ≥1 ‘A’ or two ‘B’ scores that included activity in either mucocutaneous and/or musculoskeletal domains were enrolled from 19 Dec 2018 through 31 Jan 2022. Here we report interim analysis results for the ianalumab treatment cohort (active n=34, placebo n=33) completing the 28-week blinded treatment period, which comprised of monthly s.c. injection of ianalumab 300 mg or placebo. Outcomes were measured at baseline and weeks (w) 4, 8, 12, 16, 24 and 28. The primary w28 outcome was proportion of patients meeting composite endpoint requirements consisting of patients who both achieved SRI-4 and also tapered predniso(lo)ne ≤5 mg/d or ≤ baseline dose, whichever was lower, by w16 and kept within that range to w28. Other outcomes included safety and tolerability, incidence of BILAG-2004 moderate or severe flares, proportion of patients achieving Lupus Low Disease Activity State (LLDAS), change from baseline in SLEDAI-2K and BILAG-2004, physician/patient global visual analog scale (VAS) assessments and laboratory markers of inflammation and immune activation. Post-w28 patients received open-label ianalumab for 20w, then safety follow up off treatment up to 2 years (y).

Ergebnisse:

Median age was 42y and 39y for ianalumab and placebo arms, respectively, with 8 males (ianalumab: 2, placebo: 6). Baseline median (*range*) values for ianalumab and placebo arms, respectively, were: SLEDAI-2K scores 10 (*6-32*) and 10 (*4-18*), and predniso(lo)ne 10.0 mg (*0-30.0*) and 10.0 mg (*2.5-27.5*). Proportion of patients treated with ianalumab or placebo, respectively, achieving SRI-4 at w28 (Figure) was 70.6% (n=24) vs. 24.2% (n=8), and also meeting composite endpoint (Figure insert): 44.1% (n=15) vs. 9.1% (n=3). Ianalumab showed benefit vs placebo in other outcomes (Table) for incidence moderate or severe flare, time to moderate or severe flare, achieving w28 LLDAS, and serum levels of complement and autoantibodies. No drug-related SAEs were reported with ianalumab during blinded or subsequent 20w open-label treatment. There were 2 AE-related dropouts occurring during open-label treatment, one in ianalumab arm (morphoea) and one with placebo (worsening of SLE). Pandemic-related discontinuations included one from each arm during the blinded treatment period, and 2 occurring post-w28 in the ianalumab arm: one each in open label and during safety follow up.

Schlussfolgerung:

Treatment of SLE with ianalumab was well tolerated, and met the composite primary endpoint of SRI-4 response with sustained steroid reduction, with additional benefits seen across other study endpoints. These positive results support further evaluation of ianalumab in SLE.

Offenlegungserklärung:

Josefina Cortés-Hernández: None declared, Stanislav Ignatenko: None declared, Alexander Gordienko: None declared, Nancy Agmon-Levin: None declared, Pongthorn Narongroeknawin Speakers bureau: Novartis (Speaker/Honoraria (includes speakers bureau, symposia, and expert witness)), Grant/research support from: AstraZeneca, Galapagos, Glaxo-SmithKline, Novartis (Researcher), Katarzyna Romanowska -Prochnicka: None declared, Nan Shen: None declared, Hana Ciferská: None declared, Masanari Kodera: None declared, James Cheng-Chung Wei: None declared, Piotr Leszczynski Speakers bureau: AbbVie/Abbott, AstraZeneca, Novartis, Roche, UCB (includes speakers bureau, symposia, and expert witness), Grant/research support from: AbbVie/Abbott, Novartis, Roche, UCB, Joung Liang Lan: None declared, Rafal Wojciechowski Speakers bureau: Eli Lilly, Novartis (Speaker/Honoraria (includes speakers bureau, symposia, and expert witness)), Tunde Tarr: None declared, Elena Vishneva: None declared, Yi-Hsing Chen: None declared, Yuko Kaneko Speakers bureau: Speaker/Honoraria (includes speakers bureau, symposia, and expert witness): AbbVie/Abbott, Asahi Kasei Pharma, Astellas Pharma, AstraZeneca, AYUMI Pharmaceutical K. K., Bristol-Myers Squibb (BMS), Chug-Pharm, Eisai, Eli Lilly, Gilead, GlaxoSmithKlein (GSK), Janssen, Novartis, Pfizer, Tanabe Mitsubishi Pharma, UCB Japan, Consultant of: Advisor or Review Panel Member: AbbVie/Abbott, Asahi Kasei Pharma, Astellas Pharma, AstraZeneca, AYUMI Pharmaceutical K. K., Bristol-Myers Squibb (BMS), Chug-Pharm, Eisai, Eli Lilly, Gilead, GlaxoSmithKlein (GSK), Janssen, Novartis, Pfizer, Tanabe Mitsubishi Pharma, UCB Japan, Stephanie Finzel Speakers bureau: AbbVie/Abbott, Amgen, Galapagos, Novartis, UCB (Speaker/Honoraria (includes speakers bureau, symposia, and expert witness)), Consultant of: Amgen, Novartis, Novonordisk (Advisor or Review Panel Member), Alberta Hoi Speakers bureau: Sandoz, UCB, Janssen (Speaker/Honoraria (includes speakers bureau, symposia, and expert witness)), Consultant of: AbbVie/Abbott (Consultant, Professional service), AstraZeneca, Pfizer (Consultant), Janssen (Consultant, Sponsor of Australian Lupus Registry & Biobank), Grant/research support from: AstraZeneca, Merck Serono (Grant/Research Support), Masato Okada: None declared, Ajchara Koolvisoot: None declared, Shin-Seok Lee: None declared, Lie Dai: None declared, Hiroshi Kaneko: None declared, Bernadette

Rojkovich: None declared, Lingyun Sun: None declared, Evgeniy Zotkin: None declared, Berta Magallares: None declared, Tirtha Sengupta Employee of: Novartis, Carole Sips Shareholder of: Novartis (Stock options or bond holdings in a for-profit corporation or selfdirected pension plan), Employee of: Novartis, Stephen Oliver Shareholder of: Novartis (Stock options or bond holdings in a for-profit corporation or self-directed pension plan), Employee of: Novartis

Figure: Proportion of patients with SRI-4 and achieving Week 28 composite endpoint

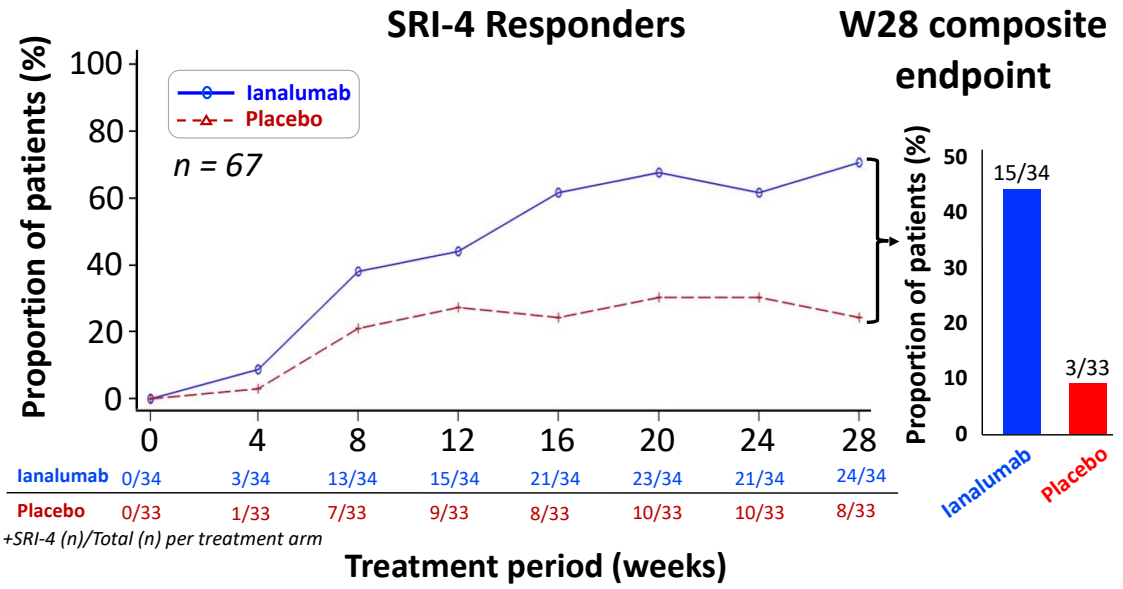


Table: Selected secondary and exploratory outcomes (*4 columns, 11 rows+footnote line*)

Outcomes		Ianalumab (n=34)	Placebo (n=33)
Incidence of flare*	*n (%)*	15 (*44*)	21 (*64*)
Time to first flare* (Days)	Mean (*SD*)	108 (*73*)	87 (*39*)
	Median (*range*)	87 (*29-276*)	84 (*30-170*)
Week 28 LLDAS	*n (%)*	9 (*27*)	3 (*9*)
Ratio baseline at Week 28			
Serum C3	Geo-mean (*95% CI*)	1.13 (*1.05, 1.22*)	0.95 (*0.88, 1.03*)
Serum C4		1.44 (*1.24, 1.67*)	1.01 (*0.90, 1.13*)
Anti-dsDNA		0.52 (*0.39, 0.70*)	0.88 (*0.73, 1.06*)
Anti-CXCL13		0.50 (*0.37, 0.67*)	0.83 (*0.68, 1.02*)
Anti-C1q		0.70 (*0.56, 0.87*)	0.85 (*0.71, 1.02*)

*Moderate or severe: post-baseline BILAG 2004 domain activity ≥1 'A' or ≥2 'B'

Verschiedenes

VS.09

Transplacental passage of belimumab during pregnancy and follow-up of a child exposed in utero.

Helle Bitter[1], David Warren[2], Nils Bolstad[3], Anne Noraas[4], Monika Østensen[5]

[1]Sørlandet sykehus Kristiansand, Arendal og Flekkefjord, Rheumatology, Kristiansand, Norway
[2]Universitätsklinikum Oslo, Rikshospitalet, Medical Biochemistry, Oslo, Norway
[3]Sørlandets Hospital Kristiansand, Rheumatologie, Kristiansand, Norway
[4]Spezialistenpraxis, Rheumatologie, Kristiansand, Norway
[3]Sørlandets Hospital Kristiansand, Rheumatologie, Kristiansand, Norway

---

Einleitung:

Transplacental passage of BEL has not been studied in humans. We have studied the transfer of BEL as well as B-cell levels in a mother-and-child pair exposed to BEL in pregnancy.

A 29-year-old woman with SLE was treated with BEL 10 mg/kg/month in her 2nd pregnancy in addition to prednisone, azathioprine (AZA) and hydroxychloroquine (HCQ). She received the last infusion of BEL at gestational week 26. She experienced no complications during pregnancy and delivered a healthy boy at gestational week 40.

Methoden:

Blood samples from the mother and the child were taken at delivery and at 4 and 7 months after delivery. CD19+B-cells were measured by flow cytometry. BEL levels were determined using a drug-capture assay (2).

Ergebnisse:

Table 1. Belimumab levels and CD19+ B-cells values measured in a mother-child pair at delivery, at 4 and 7 months postpartum.

	Mother			**Child**		
	At birth	4 months post-partum	7 months post-partum	At birth (cord blood)	4 months post-partum	7 months post-partum
Belimumab in serum	mg/L	mg/L	mg/L	mg/L	mg/L	mg/L
	4.5	not measurable	not measurable	6.7	not measurable	not measurable
B cell analysis						
CD19+ B-cells*	Cells/ µL	Cells/µL	Cells/µL	Cells/µL	Cells/µL	Cells/µL
(Adult reference values 100-500 cells/µL)	4	5	7	14	1107	1428

Schlussfolgerung:

B-cell numbers in the child were reduced at birth but were within normal reference values by 4 months post-partum when BEL was undetectable in serum. The child developed normally, had no infection during the first year of life and responded normally to vaccination at 3 and 5 months of age with a high anti-pneumococcus titer at 7 months (1).

Quellenangaben:

1. Bitter H, Noraas Bendvold A, Østensen M. Lymphocyte changes and vaccination response in a child exposed to belimumab during pregnancy. Ann Rheum Dis. 2018 ; 77 : 1692-93.
2. Klaasen RA, Egeland EJ, Chan J et al. A Fully Automated Method for the Determination of Serum Belatacept and Its Application in a Pharmacokinetic Investigation in Renal Transplant Recipients. Ther Drug Monit. 2019;41(1):11-18

Offenlegungserklärung:
The authors have no disclosures to make.

Verschiedenes

VS.10

Ein Chatbot „zwischen den Terminen“ – Digitale Zukunft in der Rheumapraxis

Aaron Juche[1], Anne Bansen[2], Andreas Krause[1]

[1]Immanuel Krankenhaus Berlin, Rheumatologie, Berlin, Deutschland
[2]Fachhochschule Potsdam, Design, Potsdam, Deutschland

Einleitung:

Die digitale Transformation des Gesundheitswesens ist politisches Ziel und Hoffnungsträger für die Lösung von Versorgungsproblemen. Den medizinischen Behandlungsalltag hat die Transformation - insbesondere in der ambulanten Versorgung - wenig erreicht. Laut Digital Health Index der Bertelsmann-Stiftung, welcher den Digitalisierungsgrad von 17 Ländern vergleicht, belegt Deutschland den vorletzten Platz. Diese Arbeit untersucht Möglichkeiten digitaler Unterstützung im ambulanten Behandlungssetting.

Methoden:

*Die Untersuchung erfolgte in einer großen rheumatologischen Ambulanz in einer Großstadt mit weiträumigem auch ländlichem Einzugsbereich mit acht Rheumatologen*innen (auf drei Kassenarztsitzen) und insgesamt ca. 4500 Patienten pro Quartal.*
Mithilfe von designbasierten Methoden wurden Bedarfe für den Austausch zwischen Rheumatolog:innen und ihren Patient:innen untersucht. Ärzt:innen und Patient:innen wurden von Beginn an in den Gestaltungsprozess involviert. Anhand von Hospitationen, offenen Interviews und einer Patient:innen-Umfrage wurden sieben Handlungsfelder und die dazugehörigen 26 Herausforderungen in Bezug auf den Austausch in der Rheumatologie identifiziert. Anschließend wurden diese innerhalb von visuellen Szenarien aufgegriffen und mögliche - auf digitalen Technologien basierende - Prozesse abgebildet. Impuls-Interviews mit den prozessbegleitenden Ärzt:innen und Patient:innen legten konkrete Wünsche und Herausforderungen im Bezug auf einzelne Technologien offen.

Ergebnisse:

Fokussiert auf die Zeit „Zwischen den Terminen“ konnte beispielhaft das Konzept eines digitalen Therapieassistenten in Form eines Chatbots ausgearbeitet werden. Dieser dient als Therapie-Assistent für Patient:innen und bildet eine Schnittstelle in der Kommunikation mit behandelnden Rheumatolog:innen. Gleichzeitig wird ein Abrechnungmodell zur digitalen Kommunikation vorgeschlagen. Zusätzliche Funktionen könnten FAQ-Listen zur ärztlichen Entlastung von digitaler Kommunikation, Links zu relevanten und ärztlicherseits als vertrauenswürdig eingestuften Internet-

Seiten (z.B. DGRh, Selbsthilfe) zur Erhöhung der Digital Health Literacy der Patient:innen sowie Module zu den Bereichen Ernährung, Bewegung und Alltag zur Förderung der Patient:innenautonomie enthalten.

Diskussion:

Um die digitale Transformation insbesondere für die Hauptakteure (Ärzt:innen und Patient:innen) nutzbar und sinnvoll zu gestalten, benötigt es bottom-up-Konzepte, die die Bedürfnisse der involvierten Personen in den Blick nehmen. Der von uns vorgeschlagene Chatbot ist aus dieser Perspektive entwickelt und enthält eine Vielzahl von Funktionen, die für Ärzt:innen und Patient:innen gleichermaßen hilfreich erscheinen und Optionen auf zukünftige wünschenswerte Anwendungsbereiche zulassen.

Offenlegungserklärung:

Die Autor:innen erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Verschiedenes

VS.11

Langzeitwirksamkeit von Canakinumab bei autoinflammatorischen periodischen Syndromen – Interimsanalyse des RELIANCE-Registers

Tilmann Kallinich[1 2], Norbert Blank[3 3], Jörg Henes[4], Birgit Kortus-Götze[5], Prasad Thomas Oommen[6], Anne Pankow[7], Tobias Krickau[8], Catharina Schütz[9], Gerd Horneff[10 11], Ivan Foeldvari[12], Jürgen Rech[13 14 15], Frank Weller-Heinemann[16], Ales Janda[17], Markus Hufnagel[18], Florian Meier[19 20], Frank Dressler[21], Michael Borte[22], Ioana Andreica[23], Peter Wasiliew[24], Michael Fiene[25], Daniel Windschall[26], Julia Weber-Arden[27], Jasmin B. Kümmerle-Deschner[28]

[1]Abteilung für Pädiatrische Respiratorische Medizin, Immunologie und Intensivmedizin, Charité Universitätsmedizin , Berlin, Deutschland
[2]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Deutschland
[3]Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Rheumatologie, Abteilung für Innere Medizin, Heidelberg, Deutschland
[4]Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie, Immunologie und Autoimmunerkrankungen (INDIRA), Tübingen, Deutschland
[5]Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Nephrologie, Marburg, Deutschland
[6]Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Abteilung für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Klinische Immunologie, Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit, Düsseldorf, Deutschland
[7]Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Deutschland
[8]Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Kinderheilkunde, Erlangen, Deutschland
[9]Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Klinik für Kinderheilkunde, Dresden, Deutschland
[10]Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin, Klinik für Kinderheilkunde, Sankt Augustin, Deutschland
[11]Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Köln, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Deutschland
[12]Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Deutschland
[13]Zentrum für seltene Erkrankungen Erlangen (ZSEER), Erlangen, Deutschland
[14]DZI (Deutsches Zentrum für Immuntherapie), Erlangen, Deutschland
[15]Universitätsklinikum Erlangen, Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Deutschland
[16]Prof. Hess-Kinderklinik, Abteilung für Pädiatrische Rheumatologie, Bremen, Deutschland
[17]Universitätsklinikum Ulm, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Deutschland
[18]Universitätsklinikum, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg, Abteilung für Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg, Deutschland
[19]Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP, Frankfurt am Main, Deutschland
[20]Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Abteilung für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie, Frankfurt am Main, Deutschland
[21]Medizinische Hochschule Hannover, Kinderklinik, Abteilung für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Deutschland

[22]Klinik für Kinder und Jugendliche, St. Georg, Leipzig, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland
[23]Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Herne, Deutschland
[24]Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Kinderheilkunde, Abteilung für Pädiatrische Rheumatologie und Autoinflammationsreferenzzentrum Tübingen, Tübingen, Deutschland
[25]Rheumatologisches Zentrum Greifswald, Greifswald, Deutschland
[26]St. Josef-Stift Sendenhorst, Nordwestdeutsches Zentrum für Rheumatologie, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, Deutschland
[27]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland
[28]Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Kinderheilkunde, Abteilung für Pädiatrische Rheumatologie und Autoinflammationsreferenzzentrum Tübingen, Abteilung für Kinderheilkunde, Tübingen, Deutschland

---

Einleitung:

Die Behandlung autoinflammatorischer periodischer Erkrankungen (AID) mit dem Interleukin-1β-Inhibitor Canakinumab (CAN) hat sich in kontrollierten Studien und in der klinischen Praxis als sicher und wirksam erwiesen.
Im RELIANCE-Register wurden die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von CAN bei Patienten mit Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS), familiärem Mittelmeerfieber (FMF), Hyper-IgD-Syndrom/Mevalonatkinase-Defizienz (HIDS/MKD) und Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertem periodischem Syndrom (TRAPS) in der klinischen Praxisroutine untersucht.

Methoden:

RELIANCE, eine prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie in Deutschland, schließt pädiatrische (Alter ≥2 Jahre) und erwachsene Patienten mit klinisch bestätigter AID-Diagnose und routinemäßiger CAN-Therapie ein. Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter werden zur Baseline und in 6-monatigen Abständen erfasst.

Ergebnisse:

Die Interimsanalyse basiert auf Daten von insgesamt N=232 Patienten mit CAPS-, FMF-, TRAPS- oder HIDS/MKD-Diagnose, die zwischen Oktober 2017 und Dezember 2022 in das RELIANCE-Register aufgenommen wurden. Das mediane Alter betrug 20,0 Jahre (2−80 Jahre) und der Anteil der weiblichen Teilnehmer lag bei 52 %. Die meisten Patienten (N=198, 85 %) waren bei Eintritt in die Studie mit CAN vorbehandelt, und die mediane Dauer der gesamten CAN-Behandlung vor und während der Studie betrug 4 Jahre (0−15 Jahre).
72,5 % der Patienten befanden sich in Krankheitsremission (Arzt-Einschätzung). Die Patienten-berichtete Krankheitsaktivität und Fatigue waren im Median gering (1 [0−8] und 2 [0−10] auf einer 0−10 VAS-Skala). Relevante Laborparameter lagen innerhalb der Normbereiche: CRP 0,1 mg/dl, SAA 0,5 mg/dl, ESR 5,0 mm/h.
Bei 12 der 112 erwachsenen Patienten wurden Dosisänderungen vorgenommen. Die häufigsten Gründe waren Patientenwunsch (Dosiserhöhung) und Verbesserung der Erkrankung (Dosisreduktion).

Die Untersuchung möglicher Unterschiede in der Krankheitskontrolle zwischen den Indikationen mittels statistischer Analyse zeigt eine vergleichbare CAN-Wirksamkeit in allen Parametern. Einzige Ausnahme ist der signifikant erhöhte SAA-Wert in der HIDS/MKD-Kohorte (1,7 mg/dl in Monat 30), der auf einen Patienten mit mild/moderater Krankheitsaktivität gemäß PGA, einem CRP von 0,39 mg/dl und SAA von 24,25 mg/dl zurückzuführen ist.
Interessanterweise ist der Anteil der CAPS- und MKD/HIDS-Patienten mit höherer als der CAN-Standarddosierung** größer als bei FMF- und TRAPS-Patienten (**Tab. 1**).

Tabelle 1: Überblick über die klinische Krankheitsaktivität und die Labormarker in der RELIANCE-Studie über alle Studienindikationen (N=232 Patienten).

	CAPS		FMF		TRAPS		HIDS/MKD		Signifikante Unterschiede 30 Monate
	Baseline N=107	30 Monate N=58	Baseline N=96	30 Monate N=28	Baseline N=21	30 Monate N=10	Baseline N=8	30 Monate N=5	p-Wert
Anzahl (%*) Patienten in Krankheitsremission (Arztbewertung)	70 (69 %)	39 (68 %)	36 (53 %)	18 (82 %)	11 (58 %)	5 (63 %)	4 (50 %)	4 (100 %)	0.384[#]
Patienteneinschätzung der aktuellen Krankheitsaktivität; 0-10, Median [25 %; 75 % Quartile]	2,0 [0,0; 4,0]	1,5 [0,0; 3,0]	2,0 [0,5; 5,0]	1,5 [0,0; 3,0]	1,5 [0,0; 4,0]	1,5 [0,5; 3,5]	0,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,589[##]
Patienteneinschätzung der aktuellen Fatigue; 0–10, Median [25 %; 75 % Quartile]	3,0 [1,0; 5,0]	3,0 [0,0; 5,0]	5,0 [2,0; 7,0]	2,0 [1,0; 5,0]	1,5 [0,0; 3,0]	4,0 [1,5; 6,0]	2,5 [0,5; 5,5]	0,0 [0,0; 2,0]	0,240[##]
CRP, Median (mg/dl) [25 %; 75 % Quartile]	0,1 [0,0; 0,4]	0,1 [0,0; 0,3]	0,2 [0,1; 0,6]	0,1 [0,0; 0,7]	0,2 [0,0; 2,3]	0,1 [0,1; 1,2]	0,2 [0,1; 0,5]	0,2 [0,1; 0,4]	0,465[##]
SAA, Median (mg/dl) [25 %; 75 % Quartile]	0,4 [0,2; 1,1]	0,3 [0,2; 0,6]	0,8 [0,4; 3,1]	0,6 [0,4; 1,5]	0,5 [0,4; 2,8]	0,4 [0,2; 0,8]	0,6 [0,3; 2,3]	1,7 [0,8; 13,3]	0,027[##]

CAN-Dosiskategorie, % Patienten, weniger als Standard | Standard | mehr als Standard**	**23 % | 20 % | 58 %**	**35 % | 41 % | 24 %**	**33 % | 29 % | 38 %**	**14 % | 29 % | 57 %**	

*Nicht für alle Patienten berichtet
**Körpergewicht > 40 kg: Die Standarddosis beträgt 150 mg alle 8 Wochen bei CAPS und 150 mg alle 4 Wochen bei allen anderen Indikationen. Körpergewicht ≤40 kg: Die Standarddosis beträgt 2 mg pro kg alle 8 Wochen (CAPS) oder alle 4 Wochen (alle anderen Indikationen).
#Exakter Fisher-Test, ##Kruskal-Wallis-Test

Schlussfolgerung:

Die Interimsdaten der RELIANCE-Studie bestätigen die anhaltende Wirksamkeit der Langzeitbehandlung mit CAN in allen Studienindikationen. Weitere Interims- und Enddaten der Studie einschließlich des SAA-Wertes bei HIDS/MKD-Patienten werden analysiert.

Offenlegungserklärung:

K-DJ: Zuschuss/Forschungsunterstützung von: Novartis, AbbVie, Sobi; Berater von: Novartis, AbbVie, Sobi; HJ: Fördermittel/Forschungsunterstützung von: Novartis, Roche; Berater von: Novartis, AbbVie, Sobi, Roche, Janssen, Boehringer-Ingelheim; K-GB: Berater von: Novartis; OPT: Studienunterstützung von Novartis; PA: Keine; KaT: Sprecherbüro: Roche; KrT: Studienunterstützung: Novartis, Referentenhonorare: Novartis, Beratung: Novartis; SC: Studienunterstützung von Novartis; HG: Zuschüsse/Forschungsunterstützung von: AbbVie, Chugai, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche, Referentenbüro: AbbVie, Bayer, Chugai, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche; FI: Berater von: Novartis; RJ: Grant: Novartis, Sobi, Referentenhonorare: AbbVie, Biogen, BMS, Chugai, GSK, Janssen, Lilly, MSD; Mylan, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi, UCB, Beratung: AbbVie, Biogen, BMS, Chugai, GSK, Janssen, Lilly, MSD, Mylan, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi, UCB; W-HF: Keine; JA: Keine; HM: Studienunterstützung von Novartis; MFM: Honorare von Novartis; DF: Studienunterstützung von Novartis, Berater von: Abbvie, Mylan, Novartis, Pfizer; BM: Zuschüsse/Forschungsunterstützung von: Pfizer, Shire; AI: Referentenbüros: Abbvie, Chugai, Novartis, UCB, MSD, Lilly, Sobi, Astrazeneca, Amgen, Pfizer, Gilead; Bezahlter Ausbilder Astrazeneca, UCB; Berater Abbvie, Chugai, Novartis, UCB, Galapagos, Takeda, Astrazeneca, Lilly, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sobi; WP: Studienunterstützung von Novartis; PW: Keine; FM: Keine; WD: Keine; W-AJ: Angestellte von Novartis; BN: Zuschüsse/Forschungsunterstützung von: Novartis, Sobi; Berater von: Novartis, Sobi, Lilly, Pfizer, Abbvie, BMS, MSD, Actelion, UCB, Boehringer-Ingelheim, Roche

Verschiedenes

VS.12

Efficacy and safety of deucravacitinib, an oral, selective, allosteric TYK2 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: Results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study

Marilyn Pike[1], Joan T Merrill[2], Eric Morand[3], Ronald van Vollenhoven[4], Victoria P Werth[5], Coburn Hobar[6], Nikolay Delev[6], Vaishali Shah[6], Brian Sharkey[6], Thomas Wegman[6], Ian Catlett[6], Subhashis Banerjee[6], Shalabh Singhal[6]

[1]MedPharm Consulting, Inc, Raleigh, NC, United States
[2]Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, OK, United States
[3]Monash University, Victoria; Department of Rheumatology, Monash Health, Victoria, Australia
[4]Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, Niederlande
[5]University of Pennsylvania and the Michael J. Crescenz VA Medical Center, Philadelphia, PA, United States
[6]Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, United States

Introduction:

Tyrosine kinase 2 (TYK2) mediates signaling of Type I interferons, IL-23, and IL-12, key cytokines involved in lupus pathogenesis. Deucravacitinib (DEUC) is an oral, selective, allosteric TYK2 inhibitor with a unique mechanism of action, distinct from Janus kinase (JAK) 1/2/3 inhibitors, and has demonstrated a favorable safety and efficacy profile in patients with moderate to severe plaque psoriasis and in psoriatic arthritis. This analysis assessed the efficacy and safety of DEUC in patients with active systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods:

This was a 48-week (wk), randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled, phase 2 trial (NCT03252587). Eligible patients met the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) criteria, were seropositive, and had a Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 score ≥6 and ≥1 British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) index A or ≥2 BILAG B manifestations from the musculoskeletal or mucocutaneous domain. Patients on standard background medications were randomized 1:1:1:1 to DEUC (3 mg BID, 6 mg BID, 12 mg QD) or PBO. Oral corticosteroid tapering was required from wks 8-20, and further tapering was optional from wks 32-40. The primary endpoint was the proportion of patients achieving SRI(4) at wk 32. Key secondary endpoints at wk 48 included SRI(4) and decrease of ≥50% from baseline Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI-50) in patients with baseline CLASI ≥10. Change from baseline in CLASI Activity Score (CLASI-A) over time was also assessed.

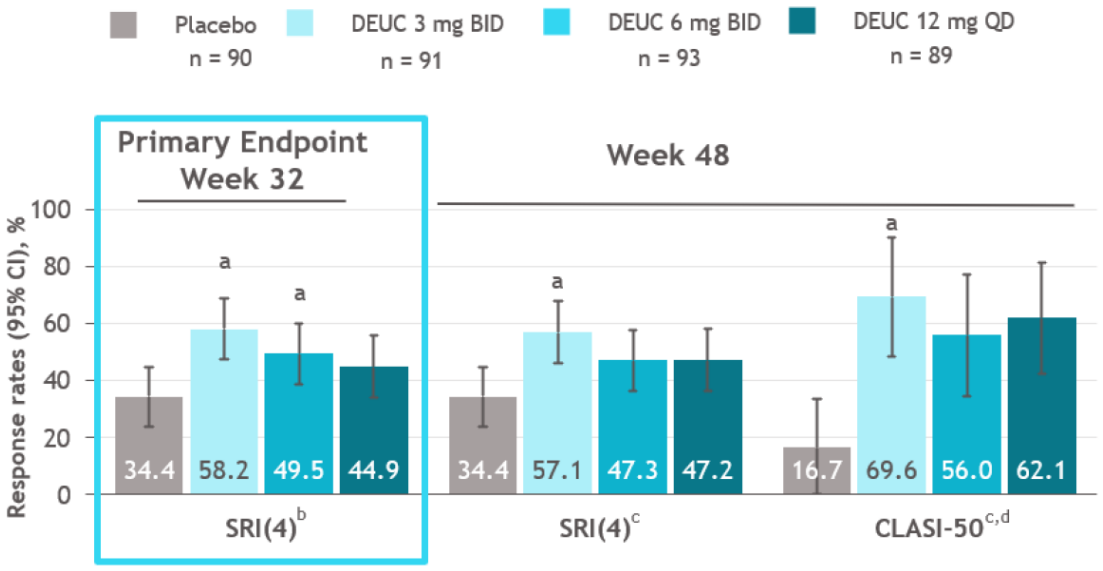
Results:

Of 363 randomized patients, 275 (76%) completed 48 wks of treatment. Baseline demographic and disease characteristics were balanced across treatment groups, with baseline mean CLASI-A scores ranging from 8.0 to 8.6 across treatment groups. The primary endpoint at wk 32 was met, with significantly greater proportions of patients in the DEUC 3 mg BID and 6 mg BID groups vs PBO achieving SRI(4) responses (PBO: 34.4%; DEUC 3 mg BID: 58.2%, *P*=0.0006; DEUC 6 mg BID: 49.5%, *P*=0.021; DEUC 12 mg QD: 44.9%, *P*=0.078). SRI(4) response was sustained across all DEUC groups up to 48 wks (**Figure**). At wk 48, all key secondary endpoints demonstrated improvement associated with DEUC (**Figure**). In patients with CLASI ≥10 at baseline, greater mean changes from baseline in CLASI-A were observed in DEUC vs PBO over 48 wks of treatment (PBO: 16.7%; DEUC 3 mg BID: 69.6%, *P*=0.0006; DEUC 6 mg BID: 56.0%, *P*=0.0058; DEUC 12 mg QD: 62.1%, *P*=0.0009). Rates of adverse events (AEs), serious AEs, and AEs of interest were similar between DEUC and PBO groups (**Table**). Most common AEs (≥10%) with DEUC were upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, headache, and urinary tract infection. No deaths, major adverse cardiac events, thrombotic events, systemic opportunistic infections, or active tuberculosis occurred. Malignancies were rare, with similar rates across all groups (**Table**). No meaningful abnormalities in mean levels of hematology and chemistry laboratory parameters were observed.

Conclusion:

DEUC demonstrated sustained, meaningful clinical efficacy in SRI(4), improvement in mucocutaneous activity as measured by CLASI-A responses, and was well tolerated in patients with active SLE up to 48 wks. DEUC shows promise as a novel therapy for SLE and warrants further investigation in phase 3 trials.

Figure. Summary of key efficacy results.



[a]*P* value was significant vs placebo in multiplicity-controlled prespecified analysis (see text). [b]Primary endpoint. [c]Secondary endpoint. [d]In patients with a baseline CLASI-A score ≥10. 95% CI illustrated as error bars. All analyses in the randomized population with nonresponder imputation. BID, twice daily; CI, confidence interval; CLASI-50, 50% improvement from baseline in Cutaneous Lupus Area and Severity Index-Activity Score; DEUC, deucravacitinib; QD, once daily; SRI, Systemic Lupus Erythematosus Responder Index.

Table. Summary of Adverse Events Through Week 48.

AE, n[a] (%)	Placebo n = 90	DEUC 3 mg BID n = 91	DEUC 6 mg BID n = 93	DEUC 12 mg QD n = 89
AE	79 (87.8)	85 (93.4)	81 (87.1)	75 (84.3)
SAE	11 (12.2)	7 (7.7)	8 (8.6)	7 (7.9)
AEs leading to treatment discontinuation	3 (3.3)	8 (8.8)	6 (6.5)	11 (12.4)
Skin-related AEs[b]	12 (13.3)	15 (16.5	32 (34.4)	30 (33.7)
Overall infections/infestations	48 (53.3)	60 (65.9)	60 (64.5)	45 (50.6)
Serious infections/infestations	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
Infections of interest				
Tuberculosis	0	0	0	0
Herpes zoster[c]	4 (4.4)	3 (3.3)	3 (3.2)	2 (2.2)
Influenza	1 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)	3 (3.4)
COVID-19	3 (3.3)	3 (3.3)	5 (5.4)	3 (3.4)
Malignancy events	1 (1.1)[d]	1 (1.1)[e]	0	1 (1.1)[f]
MACE	0	0	0	0
Thrombotic events	0	0	0	0

[a]n is the number of patients who experienced an event. [b] The most commonly occurring skin-related AEs (≤8.6% in any arm) included acne, rash, dermatitis acneiform, pruritus, skin lesion, and urticaria. [c]Includes herpes zoster, herpes ophthalmic, and genital herpes zoster. [d]Basal cell carcinoma. [e]Breast carcinoma. [f]Vaginal squamous cell carcinoma.
All patients who received ≥1 dose of any study treatment assessed. AE, adverse event; BID, twice daily; COVID-19, coronavirus disease 2019; DEUC, deucravacitinib; MACE, major adverse cardiac events; QD, once daily; SAE, serious adverse event.

Sponsor:
This study was sponsored by Bristol Myers Squibb. Professional medical writing assistance was provided by Julianne Hatfield, PhD at Peloton Advantage, LLC, an OPEN Health company, Parsippany, NJ, USA, and funded by Bristol Myers Squibb. The authors acknowledge Christina Crater, MD, who was employed by Bristol Myers Squibb at the time the study was conducted, for contributions to study conduct.

Disclosures:
MP: AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, and Pfizer – consultancy.

JTM: UCB, GlaxoSmithKline, AbbVie, EMD Serono, Remegen, Celgene/Bristol Myers Squibb, AstraZeneca, Amgen, Janssen, Lilly, Genentech, Aurinia, Astellas, Alexion, Sanofi, Zenas, and Provention – consultancy; GlaxoSmithKline and AstraZeneca – conducts research.

EM: AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Biogen, Eli Lilly, EMD Serono, Genentech, Servier, and Novartis – consultancy; AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Biogen, Eli Lilly, EMD Serono, Genentech, Janssen, and UCB – research support.

RvV: Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, and Eli Lilly – research support; UCB – research support, consultancy, speaker; Pfizer – support for educational programs, consultancy, speaker; Roche – support for educational programs; AbbVie, Galapagos, and Janssen – consultancy, speaker; AstraZeneca, Biogen, Biotest, Celgene, Gilead, and Servier – consultancy.

VPW: Celgene, Medimmune, Resolve, Genentech, Idera, Janssen, Lilly, Biogen, Bristol Myers Squibb, Gilead, Amgen, Medscape, Nektar, Incyte, EMD Serono, CSL Behring, Principia, Crisalis, Viela Bio, Argenx, Kirin, AstraZeneca, AbbVie, GSK, Cugene, UCB, Corcept, and Beacon Bioscience – consultancy; Celgene, Janssen, Biogen, Gilead, AstraZeneca, Viela, Amgen, and Lupus Research Alliance/BMS – research support.

CH, ND, VS, BS, TW, IC, SB, SS: Employees and shareholders: Bristol Myers Squibb.

Verschiedenes

VS.13

Design of 2 phase 3, double-blind, placebo-controlled, global trials of deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus

Cristina Arriens[1], Anca Askanase[2], Richard Furie[3], Eric Morand[4], Ronald van Vollenhoven[5], Kevin Connors[6], Monica Davey[6], Nikolay Delev[6], Vaishali Shah[6], Anna Stevens[6], Thomas Wegman[6], Coby Hobar[6]

[1]Department of Arthritis & Clinical Immunology, Rheumatology, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, OK, United States
[2]Columbia University, Rheumatology, New York, NY, United States
[3]Northwell Health, Rheumatology, Great Neck, NY, United States
[4]Monash University, School of Clinical Sciences, Victoria, Australia
[5]Amsterdam University Medical Centers, Clinical Immunology and Rheumatology, Amsterdam, Niederlande
[6]Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, United States

Introduction:

Deucravacitinib is a first-in-class, oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, approved in multiple countries for the treatment of adults with plaque psoriasis.[1,2] Deucravacitinib demonstrated efficacy across the primary endpoint and all key secondary endpoints in a phase 2 trial in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).[3] Here, we describe 2 phase 3 trials currently underway to assess the efficacy and safety of deucravacitinib in patients with active SLE. These phase 3 trials have been designed to replicate the successful elements of the phase 2 trial, including its glucocorticoid-tapering strategy and rigorous management structure.[3]

Methods:

In these phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, global trials (POETYK SLE-1 [NCT05617677], POETYK SLE-2 [NCT05620407]), adults (aged 18-75) with active SLE on background standard-of-care treatment will be randomized (1:1) to placebo or deucravacitinib for 52 weeks of double-blind treatment (**Figure**). Patients on glucocorticoids will be instructed to taper, unless significant disease activity is present, to a threshold dose level during the double-blind treatment period. At week 52, patients may choose to continue in a 104-week open-label extension phase, in which all patients receive deucravacitinib. Key eligibility criteria and study design are depicted below (**Figure**). The primary endpoint of SLE Responder Index (SRI[4]) and all secondary endpoints will be assessed at week 52 (**Table**). Safety and tolerability will be assessed throughout the trial.

Results:

Planned randomization in each trial includes 490 patients (245 per treatment group) in 27 countries across North and South America, Europe, and Asia-Pacific.

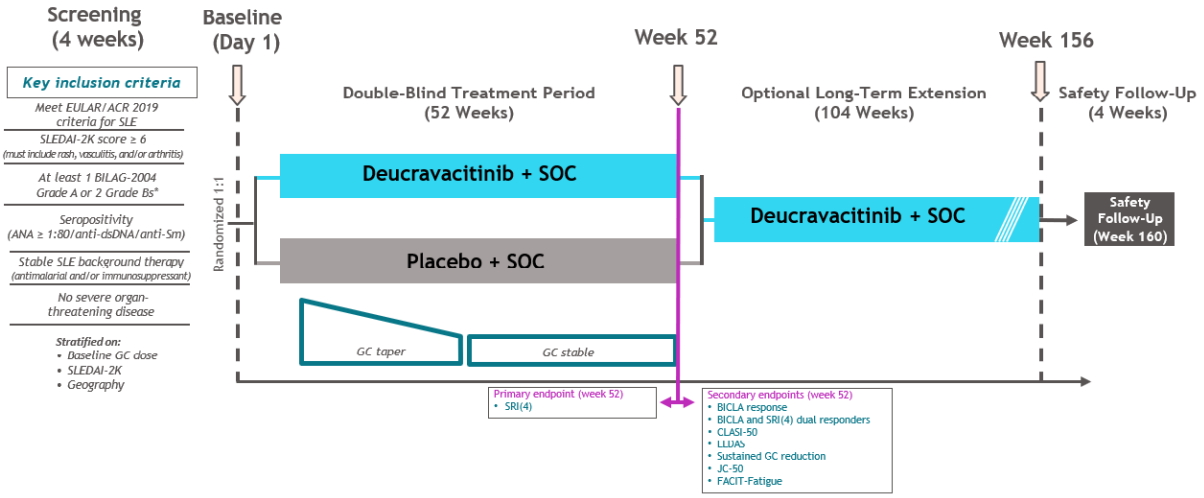
Conclusion:

The phase 3 POETYK SLE trials will further evaluate the efficacy and safety of deucravacitinib, an oral, selective, TYK2 inhibitor, in patients with active SLE.

References:

8. Armstrong A, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):29-39.
9. Strober B, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):40-51.
10. Morand E, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(2):245-252.

Figure. POETYK SLE-1 and POETYK SLE-2 Trial Design.



ACR, American College of Rheumatology; ANA, antinuclear antibody; anti-dsDNA, anti-double-stranded DNA; anti-Sm, anti-Smith; BICLA, British Isles Lupus Assessment Group–based Composite Lupus Assessment; BILAG-2004, British Isles Lupus Assessment Group 2004 index; CLASI-50, decrease of ≥ 50% from baseline Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index activity score; EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GC, glucocorticoid; JC-50, ≥ 50% improvement from baseline active joint counts; LLDAS, Lupus Low Disease Activity State; SLE, systemic lupus erythematosus; SLEDAI-2K, SLE Disease Activity Index 2000; SOC, standard of care; SRI, Systemic Lupus Erythematosus Responder Index.
*One must come from the mucocutaneous or musculoskeletal domain.

Table. Primary and Secondary Endpoints Assessed at Week 52.

Primary Endpoint
• Proportion of patients who achieve an SLE Responder Index (SRI[4]) response
Secondary Endpoints
• Proportion of patients who achieve a British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment (BICLA) response • Proportion of patients with simultaneous achievement of SRI(4) and BICLA response (dual responders) • Proportion of patients who achieve a ≥ 50% reduction in Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI-50) among patients with CLASI activity score ≥ 10 at baseline • Proportion of patients who achieve Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) • Proportion of patients maintaining ≤ 7.5 mg/day glucocorticoid dose from weeks 24 to 52 • Proportion of patients who achieve a ≥ 50% reduction in active joints (Joint-Count 50) among patients with ≥ 6 active joints at baseline • Change from baseline in Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue score

Sponsor:

This study was sponsored by Bristol Myers Squibb. Professional medical writing assistance was provided by Cory Hussar, PhD, at Peloton Advantage, LLC, an OPEN Health company, Parsippany, NJ, USA, and funded by Bristol Myers Squibb.

Disclosures:
CA: Grant: AstraZeneca and Bristol Myers Squibb; Advisor or review panel: AstraZeneca, Aurinia, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, and Kezar; Speaker/honoraria: AstraZeneca and Aurinia.
AA: Investigator and consultancy: Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Genentech, GlaxoSmithKline, Idorsia, Janssen, Pfizer, and UCB clinical trials
RF: Research/Grant Support: Bristol Myers Squibb; Consulting fees: Bristol Myers Squibb
EM: Consultancy: AstraZeneca, Biogen, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, EMD Serono, Genentech, Gilead, Novartis, and Servier; Research support: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Biogen, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, EMD Serono, Genentech, GlaxoSmithKline, Janssen, and UCB.
RvV: Research support: Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, and GlaxoSmithKline; Research support, consultancy, and speaker: UCB; Support for educational programs, consultancy, and speaker: Pfizer; Support for educational programs: Roche; Consultancy and speaker: AbbVie, Galapagos, and Janssen; Consultancy: AstraZeneca, Biogen, Biotest, Celgene, Gilead, and Servier.
KC, MD, ND, VS, AS, TW, CH: Employees and shareholders: Bristol Myers Squibb.

Verschiedenes

VS.14

Einfluss des adulten Morbus Still (AOSD) auf die Lebensqualität und die Erwerbssituation von diagnostizierten Patienten in Deutschland – Daten aus der PRO-AOSD Erhebung

Norbert Blank[1], Ioana Andreica[2], Anne Pankow[3 4], Marc Schmalzing[5], Jürgen Rech[6 7], Ulrich Prothmann[8], Cristina Bidilean[9], Stefanie Tatsis[10], Johannes Strunk[11], Peter Kästner[12], Christof Specker[13], Jörg Sensse[14], Daniel Bestler[15], Christina Eisterhues[16], Jörg Henes[17], Björn Bühring[18], Bernd Häckel[19], Martin Krusche[20], Zekayi Sözen[21], Eugen Feist[22]

[1]Medizinische Klinik 5, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, Deutschland
[2]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-Universität Bochum, Deutschland, Herne, Deutschland
[3]Charité-Universitätsmedizin Berlin, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Deutschland
[4]Hannover Medical School, Department of Nephrology, Hannover, Deutschland
[5]University Hospital Würzburg, Department of Internal Medicine 2, Rheumatology/Clinical Immunology, Würzburg, Deutschland
[6]Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg (FAU),, Department of Internal Medicine 3 – Rheumatology and Immunology, Erlangen, Deutschland
[7]Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg and Universitätsklinikum Erlangen, Deutsches Zentrum Immuntherapie, Erlangen, Deutschland
[8]Knappschaftsklinikum Saar GmbH, Praxisklinik Prothmann, Rheumatologie, Püttlingen, Deutschland
[9]Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland
[10]Katholisches Marienkrankenhaus, MVZ Rheumatologie und ASV Rheumatologie, Hamburg, Deutschland
[11]Krankenhaus Porz am Rhein, Rheumatologie, Porz/Köln, Deutschland
[12]MVZ Rheumazentrum Erfurt, Erfurt, Deutschland
[13]KEM | Evang. Kliniken Essen-Mitte, Klinik für Rheumatologie & Klinische Immunologie, Essen, Deutschland
[14]Praxis Dr. Sensse, Gifhorn, Deutschland
[15]Praxis Dr. Bestler, Erfurt, Deutschland
[16]Rheumatologische Praxis Dr. med. Eisterhuis, Braunschweig, Deutschland
[17]Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Onkologie, Hämatologie, klinische Immunologie und Rheumatologie, Tübingen, Deutschland
[18]Krankenhaus St. Josef, Innere Medizin II - Internistische Rheumatologie, Wuppertal, Deutschland
[19]Praxis Dr. Heckel, Frankenberg, Deutschland
[20]III. Medizinische Klinik und Poliklinik für Nephrologie, Rheumatologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum , Hamburg-Eppendorf, Deutschland
[21]Novartis Pharma , Rare Diseases, Nürnberg, Deutschland
[22]Helios Fachklinik für Rheumatologie , Vogelsang-Gommern , Deutschland

Einleitung:

Der adulte Morbus Still (adult-onset Still's disease – AOSD) ist eine seltene auto-inflammatorische Erkrankung mit bisher unbekannter Ätiologie. Es liegen nur wenige Daten zur Lebensqualität und Arbeitsproduktivität vor.
Erhebung der gegenwärtigen Lebensqualität, Symptomatik und Arbeitsproduktivität von Patient*innen mit AOSD in Deutschland. Vergleich der Patient*innen-Einschätzung mit der Einschätzung der behandelnden Ärzte.

Methoden:

Patientenfragebögen (FB-Pat) wurden an den Zentren per Tablet von AOSD-Patienten ausgefüllt. Der dazugehörige Arztfragebogen (FB-Doc) war webbasiert.

Ergebnisse:

An zwanzig teilnehmenden Zentren wurden je 125 FB-Pat- und FB-Doc ausgefüllt. Das mediane Alter der gesamten Studienkohorte beträgt 45,5 Jahre (SD [Standardabweichung] 14,7) und der Anteil der weiblichen Teilnehmerinnen lag bei 59,7% (n=74) **(Tab. 1)**.
Erste Krankheitsanzeichen wurden von den Patient*innen im Alter von 36 Jahren bemerkt. Von ersten Krankheitssymptomen bis zur Diagnose vergingen durchschnittlich 2 Jahre **(Abb. 1)**.
In der Regel suchten Patient*innen vor der Diagnose ihren Hausarzt oder einen Rheumatologen auf, davon 46,8% einen Rheumatologen in einer Klinik **(Abb. 2)**.
Mehr als die Hälfte der Patient*innen werden aktuell mit einem Biologikum (n=82; 66,1%) therapiert und erhalten zusätzlich häufig NSARs oder csDMARDs (36,3%). Im Verlauf ihrer Erkrankung wurde bei 47,6% der Patient*innen eine Antibiotikatherapie eingesetzt **(Abb. 3).**
Insgesamt gaben 83,5% (n=101) eine ausreichende Verbesserung der Beschwerden an. Von den mit einem Biologikum behandelten Patient*innen gaben 84,7% (n=69) eine Verbesserung der Symptome an **(Abb. 4)**.
Eine Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes sahen Ärzte bei 81,5% (n=101) ihrer Patient*innen, davon wurden n=70 (85,4 %) mit einem Biologikum behandelt. Als symptomfrei wurden 35,5% (n=44) eingestuft, davon erhielten n=30 ein Biologikum **(Tab. 2)**.
Obwohl alle Patient*innen im arbeitsfähigen Alter sind, gehen nur 60,5% (n=75) einer bezahlten Arbeit nach. Davon fühlten sich am Tag der Erhebung 32% abgeschlagen und kraftlos gegenüber 49% ohne Arbeit **(Tab. 3)**.

Tab. 1 Demographische Daten der AOSD-Patienten

	Gesamt n = 124 (100%)	**M** n = 50 (40,3%)	**W** n = 74 (59,7%)
Alter (Jahre)	45,5 (SD 14,7)	44,8 (SD 13,6)	46 (SD 15,4)
Gewicht (Kg)	79,0 (SD 19,1)	89,4 (16,2)	72,0 (17,7)
Größe (cm)	170,8 (9,9)	179,3 (7,2)	165,1 (6,8)
BMI	27,0 (5,8)	27,8 (4,7)	26,4 (6,3)
Raucher	n= 18 (14,5%)	n = 7 (14,0%)	n= 11 (14,9%)

Abb. 1 Erste Symptome und Diagnose AOSD

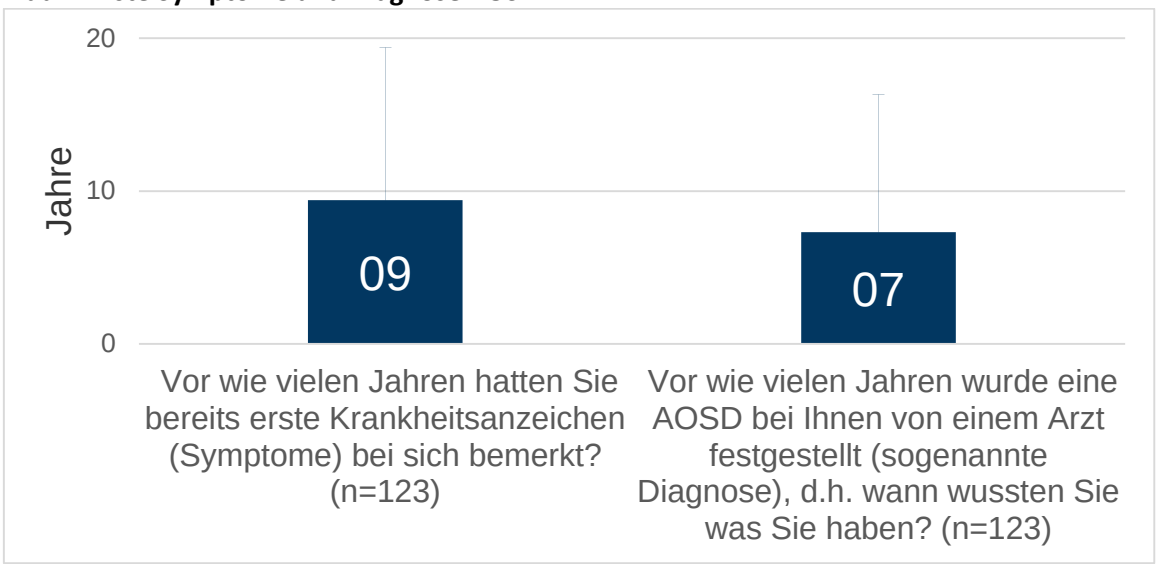


Abb. 2 Aufgesuchte Ärzte vor Diagnose

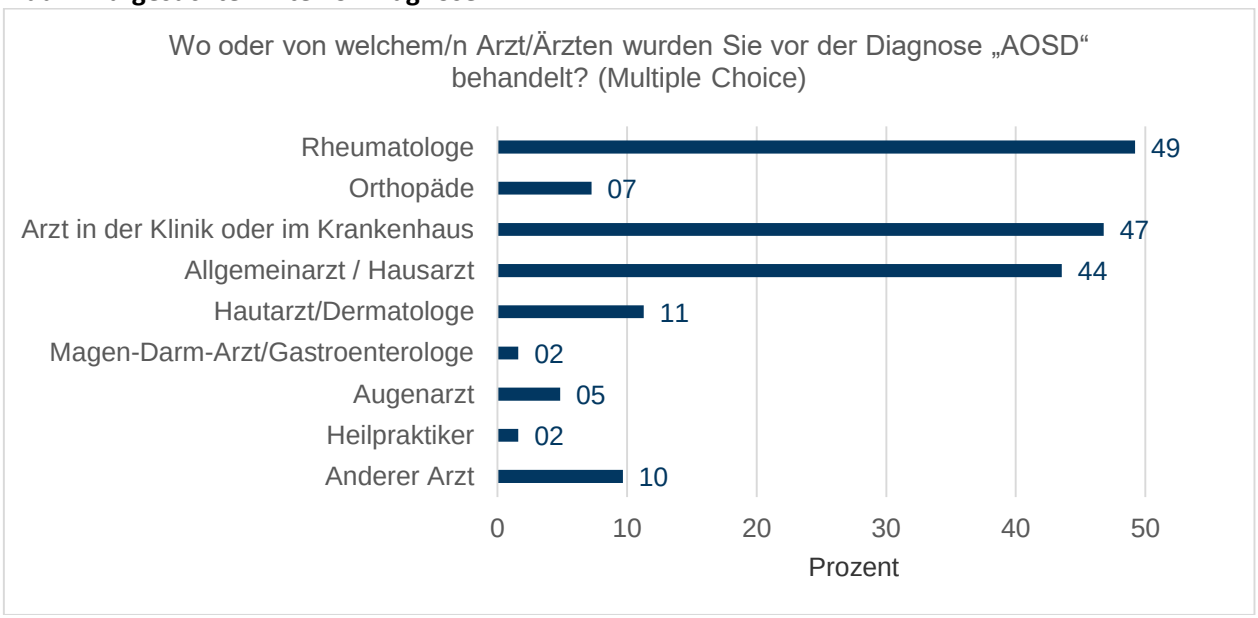


Abb. 3 Aktuelle und frühere Medikationen

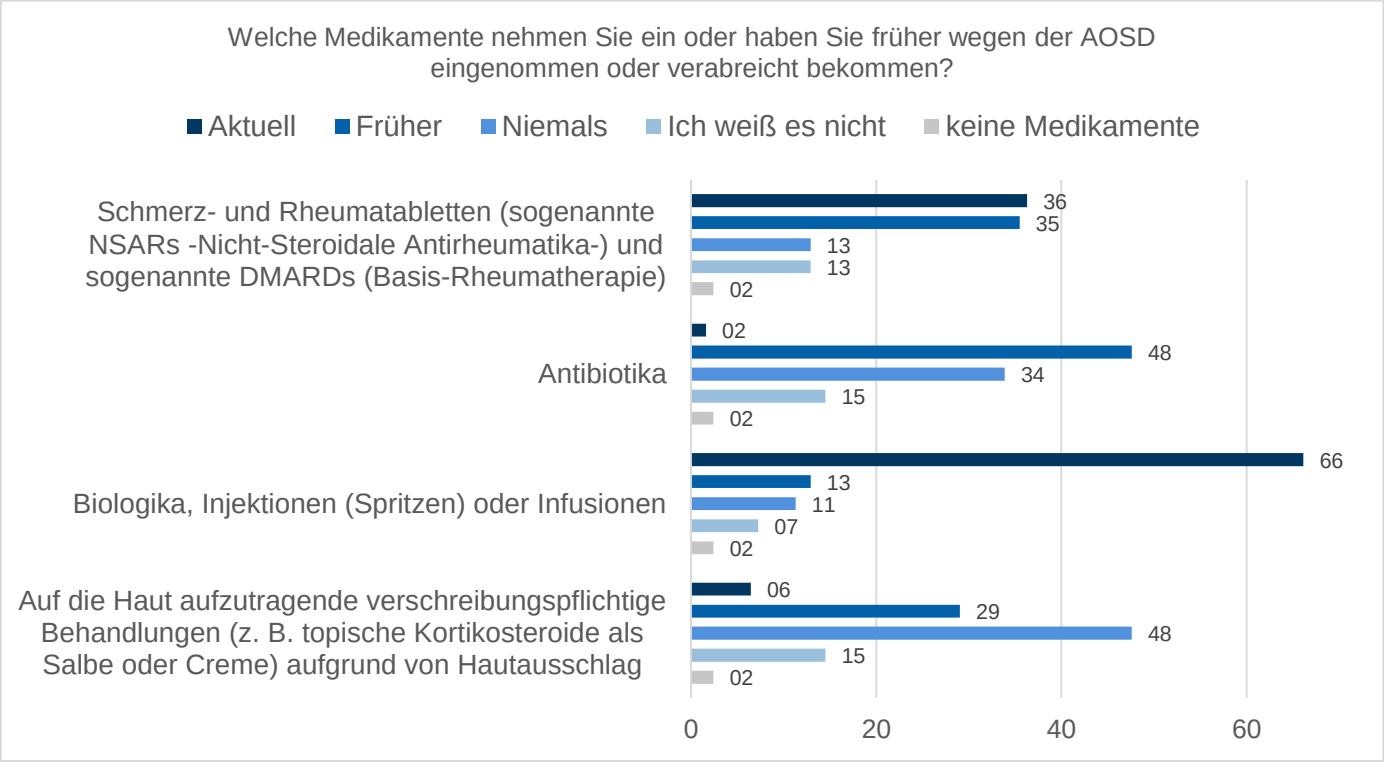
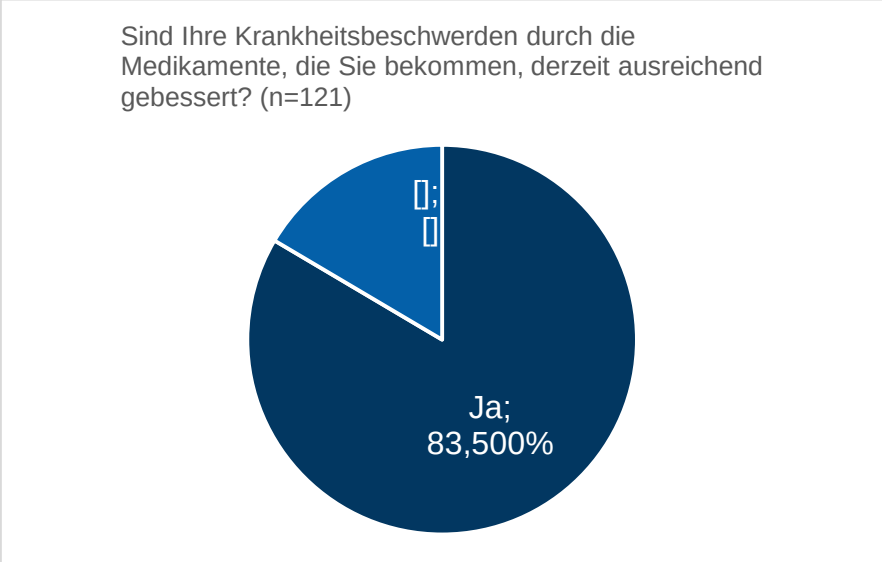


Abb. 4 Besserung unter Therapie



Tab. 2 Einschätzung Arzt: augenblickliche globale Krankheitsaktivität Patient

	n	%
0 - Aktuell symptomfrei	44	35,5
1	26	21,0
2	18	14,5
3	9	7,3
4	6	4,8
5	5	4,0
6	6	4,8
7	6	4,8
8	1	0,8
9	3	2,4
10 - Sehr starke Krankheitssymptome	0	0,0

Tab. 3 Arbeit und Lebensqualität

	Patient*innen in bezahlter Arbeit	Patient*innen ohne bezahlte Arbeit
Gesamt	60,5 %	39,5%
davon fühlen sich kraftlos	32%	49%
davon fühlen sich müde	41%	59%

Schlussfolgerung:

Die erhobenen Daten zeigen einen relevanten Anteil von mit Biologika behandelten AOSD-Patienten in Deutschland. Eine Verbesserung der Symptomatik bis zur Krankheitsinaktivität war insbesondere unter Biologikatherapie zu erreichen.

Offenlegungserklärung:

BN: Zuschüsse/Forschungsunterstützung von: Novartis, Sobi; Berater von: Novartis, Sobi, Lilly, Pfizer, Abbvie, BMS, MSD, Actelion, UCB, Boehringer-Ingelheim, Roche; AI: Referentenbüros: Abbvie, Chugai, Novartis, UCB, MSD, Lilly, Sobi, Astrazeneca, Amgen, Pfizer, Gilead; Bezahlter Ausbilder Astrazeneca, UCB; Berater Abbvie, Chugai, Novartis, UCB, Galapagos, Takeda, Astrazeneca, Lilly, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sobi; PA: Keine; SM: Speeker‘s fees: Novartis, AbbVie, AstraZeneca, Chugai/Roche, Janssen-Cilag, Gilead, Boehringer/Ingelheim, Mylan, Galapagos, EUSA-Pharma, Travel grants: Chugai/Roche, Boehringer/Ingelheim, Celgene, Medac, UCB, Mylan, Galapagos, Grant/research support: AbbVie, Chugai; RJ: Forschungsunterstützung: Sobi, NovartisVortragstätigkeit: AbbVie, Biogen, BMS, Chugai, GSK, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Sanofi, Sobi, UCB, Beratungstätigkeit: AbbVie, Biogen, BMS, Chugai, GSK, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Sanofi, Sobi, UCB; PU: Keine; BC: Keine; TS: Vortragshonorare, Kongreßteilnahmegebühren in den letzten 2 Jahren von Abbvie, Pfizer, Janssen, Novartis, Biogen, Celltrion; SJ: Keine; KP: Keine; SC: Keine; SJ: Keine; BD: Abbvie, Amgen, Gsk, Lilly, UCB; EC: Keine; HJ: Vortragstätigkeiten und Forschungsunterstützung für/von: Novartis, SOBI, Chugai; SZ: Angestellter von Novartis; BB: Keine; HB: Keine KM: Keine; FE: Abbvie, BMS, Chugai, Galapagos, Lilly, Medac, Novartis, Pfizer, Sanofi, Sobi, UCB

Verschiedenes

VS.15

Design of a phase 2, double-blind, placebo-controlled, global trial of deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, in patients with active discoid and/or subacute cutaneous lupus erythematosus

Victoria P Werth[1], Joseph F Merola[2], Joerg Wenzel[3], Nikolay Delev[4], Harini Kothari[4], Richard Meier[5], Shalabh Singhal[4], Malavi Madireddi[4], Shimon Korish[4]

[1]University of Pennsylvania and the Michael J. Crescenz VA Medical Center, Dermatology, Philadelphia, PA, United States
[2]Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Dermatology and Rheumatology, Boston, MA, United States
[3]University Hospital of Bonn, Dermatology and Immunology, Bonn, Deutschland
[4]Bristol Myers Squibb, Clinical Development, Princeton, NJ, United States
[5]Bristol Myers Squibb, Global Biometrics and Data Sciences, Princeton, NJ, United States

---

Introduction:

Deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, is approved in multiple countries for the treatment of adults with plaque psoriasis.[1-3] Deucravacitinib demonstrated efficacy across multiple outcome measures, including achievement of ≥50% reduction in Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index-Activity score (CLASI-50), in a phase 2 trial in patients with systemic lupus erythematosus (SLE)[4] and is being investigated in two phase 3 trials (NCT05617677; NCT05620407). Patients with discoid and/or subacute cutaneous lupus erythematosus (DLE/SCLE) have elevated expression of Type I interferons (IFN).[5] Deucravacitinib mediates signaling of Type I IFN, IL-12, and IL-23 and may be an effective treatment for patients with DLE/SCLE.[6] Results of this ongoing phase 2 trial (NCT04857034) will characterize the efficacy and safety of deucravacitinib compared with placebo in patients with active DLE/SCLE with or without SLE.

Methods:

This phase 2, global, randomized, double-blind, placebo-controlled trial is enrolling adults (aged 18-75) with biopsy-confirmed clinical diagnosis of DLE/SCLE. Key eligibility criteria and study design are depicted below (**Figure**). Eligible patients will be randomized (1:1:1) to treatment with placebo or deucravacitinib (dose 1 or 2) for 16 weeks. At week 16, all patients randomized to placebo will be rerandomized (1:1) to treatment with deucravacitinib dose 1 or 2 until week 52. Patients originally randomized to deucravacitinib will continue treatment until week 52. The primary and secondary endpoints are depicted below (**Table**). This trial will also assess the safety and tolerability of 2 doses of deucravacitinib, exploratory efficacy endpoints, patient-reported outcomes, and pharmacodynamics.

Results:

Planned enrollment is 75 total patients (25 per double-blind treatment group) in 8 countries in North and South America, Europe, and Asia-Pacific regions.

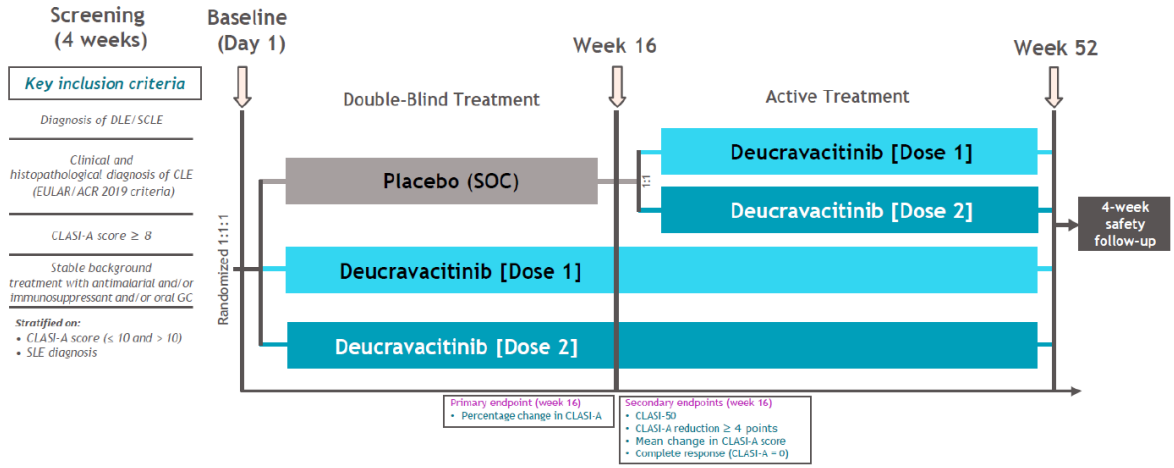
Conclusion:

This phase 2 trial will characterize the efficacy, safety, and tolerability of deucravacitinib in patients with active DLE/SCLE.

References:

1. Sotyktu [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2022.
2. Armstrong A, et al. J Am Acad Dermatol. 2022;S0190-9622(22)02256-3.
3. Strober B, et al. J Am Acad Dermatol. 2022;S0190-9622(22)02643-3.
4. Morand E, et al. Arthritis Rheumatol. 2022; Nov 11 (Epub ahead of print).
5. Braunstein I, et al. Br J Dermatol. 2012;166(5):971-975.
6. Burke JR, et al. Sci Transl Med. 2019;11,eaaw1736.

Figure. Trial Design.



ACR, American College of Rheumatology; CLASI-A, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index-Activity; CLASI-50 (CLASI-A-50), decrease of ≥ 50% from baseline Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; CLE, cutaneous lupus erythematosus; DLE, discoid lupus erythematosus; EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; GC, glucocorticoids; SCLE, subcutaneous lupus erythematosus; SLE, systemic lupus erythematosus; SOC, standard of care.

Table. Primary and Secondary Endpoints Assessed at Week 16.

Primary Endpoint
• Mean percentage change from baseline in CLASI-A score
Secondary Endpoints
• Percentage of patients who achieve a ≥ 50% reduction in CLASI-A score (CLASI-50) from baseline • Percentage of patients who achieve a ≥ 4-point improvement in CLASI-A from baseline • Mean change from baseline in CLASI-A score • Percentage of patients who achieve a complete response (defined as a CLASI-A score of 0)

CLASI-A, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index-Activity.

Sponsor:

This study was sponsored by Bristol Myers Squibb. Professional medical writing assistance was provided by Cory Hussar, PhD, at Peloton Advantage, LLC, an OPEN Health company, Parsippany, NJ, USA, and funded by Bristol Myers Squibb.

Disclosures:

VPW: Consultancy: Celgene, Medimmune, Resolve, Genentech, Idera, Janssen, Lilly, Biogen, Bristol Myers Squibb, Gilead, Amgen, Medscape, Nektar, Incyte, EMD Serono, CSL Behring, Principia, Crisalis, Viela Bio, Argenx, Kirin, AstraZeneca, AbbVie, GSK, Cugene, UCB, Corcept, and Beacon Bioscience; Research support: Celgene, Janssen, Biogen, Gilead, AstraZeneca, Viela, Amgen, and Lupus Research Alliance/BMS.

JFM: Consultancy and/or investigator: AbbVie, Amgen, Biogen, Bristol Myers Squibb, Dermavant, Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi, Sun Pharma, and UCB.

JW: Consultancy and/or investigator: GSK, Incyte, Spirig, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Medac, Biogen, Novartis, LEO, Kyowa Kirin, Janssen, Bayer, Merck/Serono, Roche, Pfizer, ArrayBio, and Amgen.

ND, HK, MM, RM, SS, SK: Employees and shareholders: Bristol Myers Squibb.

Verschiedenes

VS.16

Therapie des VEXAS-Syndrom mit Tocilizumab und Ruxolitinib – Erfahrungen aus der Trierer Fallserie

Heinz Kirchen[2], Stefan Weiner[1], Sarah Zillikens[1], Dominik Thamm[1], Eric Köster[1]

[1]Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier, 2. Medizinische Abteilung, Trier, Deutschland
[2]Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier, I. Medizinische Abteilung, Trier, Deutschland

---

Einleitung:

2020 wurde erstmals eine neue autoinflammatorische Erkrankung als VEXAS-Syndrom beschrieben (1). VEXAS steht für **V**acuolen in myeloiden und erythroiden Vorläuferzellen, fehlendes zytoplasmatisches **E**1-Enzym durch Mutationen im UBA1-Gen, Lokalisation des UBA1-Gen auf dem **X**-Chromosom, **A**utoinflammation, **S**omatische Mutation in UBA1, die sich auf die myeloiden Vorläuferzellen beschränkt.
Hoch dosierte Steroide sind zur Therapie des VEXAS wirksam, eine Senkung dieser unter die Cushing-Schwelle ist meist nicht möglich.

Methoden:

Es werden langjähren Verläufe von vier Patienten mit Erstdiagnose eines VEXAS-Syndrom beschrieben.

Ergebnisse:

Die Patienten (57-67 Jahre) hatten diverse z.T. langjährige Vordiagnosen (Relapsing Polychondritis, myelodysplastisches Syndrom (MDS), undifferenzierte Vaskulitis, Fieberschübe unklarer Genese) und zeigten laborchemisch eine deutliche Inflammation
sowie Blutbildveränderungen mit Zytopenie und MCV-Erhöhung. Klinisch fanden sich VEXAS-typische Manifestationen wie Polychondritis (n=1), Lungeninfiltrate (n=2), vaskulitische und andere Hautveränderungen (n=4), Pannikulitis (n=3), Thrombophlebitiden (n=2), und Fieberschübe (n=4). In der Knochenmarkbiopsie zeigten sich die typischen Vakuolen in den myeloischen Vorläuferzellen und Zeichen eines MDS. Alle Patienten wiesen die c.122T>C p.Met41Thr-Mutation im UBA1-Gen auf.
Alle Patienten erhielten s.c. Tocilizumab. Eine Steroidreduktion unter die Cushingschwelle erreichten wir bei 1 von 4 Patienten. Ein Wechsel auf Ruxolitinib bis zur Höchstdosis blieb bei einem Patienten mit steroidbedingten Wirbelkörperfrakturen ohne Effekt auf die Steroiddosis, so dass wir uns für eine Kombination von Tocilizumab und low-dose Ruxolitinib (2x10mg/Tag) entschieden. Hierunter konnte eine Prednisolon-Tagesdosis von 7 mg/Tag erreicht werden, bislang ohne Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Schlussfolgerung:

Es existiert keine etablierte Therapie des VEXAS-Syndrom. Die Prognose ist ungünstig. Immunsuppressiva, IL-1-Blocker und JAK1/3-Hemmer (2) sind unwirksam. In Fallserien wurden Tocilizumab, der JAK1/2-Hemmer Ruxolitinib, Azacytidin und in Einzelfällen die allogene Stammzelltransplantation mit gewissem Erfolg eingesetzt, letztere allerdings mit erheblichen Toxizititätsrisiken. Die hier erstmals eingesetzte Multitarget-Therapie aus Tocilizumab plus low dose Ruxolitinib könnte eine gute Therapiealternative darstellen.

Quellenangaben:

1 *Beck DB et al. NEJM 2020,383:2628-2638;*
2 *Heiblig M et al. Blood 2022 ; 140 : 927-931*

Offenlegungserklärung:

Keine